



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA ARGENTINA
“Santa María de los Buenos Aires”
FACULTAD DE POSGRADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN
CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA BUCOMAXILOFACIAL**

**OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES
ASOCIADA A BIFOSFONATOS**

AUTORA:

Dra. Lizeth I. Barrientos F.

2009

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A BIFOSFONATOS

por

Dra. Lizeth Ilonka Barrientos Ferrufino

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA:

Prof. Dr. Hermes D. Becerra

DIRECTOR DE LA CARRERA:

Prof. Dr. Julio Velázquez

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Nelly Frascino

*Monografía presentada como requisito para la obtención del título de
Especialista en Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial.*



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA ARGENTINA
“SANTA MARÍA DE LOS BUENOS AIRES”
BUENOS AIRES, ARGENTINA

A Rosario, mi adorada madre, y a mis hermanos Raúl, César y Bismarck por ser la fuente de mi inspiración y motivación para superarme cada día más.

A la memoria de mi amado padre Carlos A. Barrientos T. y de mi querido maestro y amigo Dr. Carlos Costa.

Agradecimientos

Ante todo a Dios, por el regalo de la vida, la amistad y el amor de una familia maravillosa.

A la Dra. Nelly Frascino por su orientación en la realización del presente trabajo.

Al Dr. Hermes Becerra por su respaldo y por los conocimientos impartidos.

Al Dr. Julio Velázquez y al equipo del hospital Lucio Meléndez por la acogida y disposición.

A los profesionales del Hospital Municipal de Oncología por su entusiasmo y colaboración.

A los colegas Ana, Bettina, Cristina, Francisco, Montse y Romina por la amistad y compañerismo en todos los momentos.

Al Dr. Pablo Falkinhoff por su instrucción impartida generosamente.

Resumen

Se conoce como osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (ONAB) a la exposición crónica de hueso necrótico en los maxilares, en pacientes cuyo denominador común es el uso de bifosfonatos y se considera una complicación seria; el cuadro, reportado por primera vez el año 2003, se ha relacionado con factores de riesgo: tipo de bifosfonato (BF), vía de administración, duración de tratamiento, edad, tabaquismo, esteroides, y antecedentes odontológicos, como enfermedad periodontal, exodoncias previas y prótesis desadaptadas entre otras.

Los BF son sustancias inhibitoras de la reabsorción ósea, usadas para el manejo de mieloma múltiple, eventos óseos relacionado al cáncer, metástasis, osteoporosis y enfermedades óseas de diversa índole.

No se conoce el mecanismo exacto por el cual los BF producen osteonecrosis y hasta el momento ningún estudio ha demostrado una relación causa-efecto. Parece ser provocada por la combinación de inhibición osteoclástica, privación de aporte vascular y falta de remodelación ósea, impidiendo el recambio óseo normal; lo que se atribuye a la capacidad que poseen estas sustancias de interrumpir la proliferación celular tumoral y la angiogénesis.

La Asociación Americana de Cirugía Maxilofacial (AAOMS) el año 2007 define ONAB como exposición ósea por más de 8 semanas, con historia de tratamiento con BF y exento de radioterapia en la región maxilofacial.

La clasificación AAOMS actual (2009), abarca cinco etapas, desde "riesgo" que incluye a pacientes expuestos a bifosfonatos; hasta la etapa 3, en que se halla hueso expuesto con fístulas supuradas y osteólisis extensa.

Debido a su morbilidad falta de límites del hueso necrótico, se recomienda una conducta conservadora, con utilización de antisépticos locales y antibióticos en caso de infección; recurriendo al desbridamiento óseo superficial en exposiciones amplias y reservándose la resección quirúrgica con reconstrucción inmediata a la etapa 3.

Se ha propuesto diversas terapias coadyuvantes como el uso de oxígeno hiperbárico, ozonoterapia y láser, pero ninguna aún ha demostrado resultados predecibles.

Es fundamental la prevención, dándole el enfoque multidisciplinario que merece un paciente de gran complejidad, evaluando las posibilidades terapéuticas locales y sistémicas, incluyendo la suspensión del bifosfonato, en coordinación con el médico tratante.

Summary

The necrotic chronic bone exposure in the jaws, in patients whose common denominator is the use of bisphosphonates, is known nowadays as Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) and is considered to be a serious complication. BRONJ, reported for the first time in 2003, has been linked to risk factors such as: bisphosphonate (BP) type and route of administration, duration of treatment, age, smoking, steroids, and dental history as periodontal disease, previous tooth extraction and misfit dentures, among others.

The BP are potent inhibitors of bone resorption and bone remodeling, used for the management of multiple myeloma, bony events related to the metastatic cancer; likewise, they are used in osteoporosis and bony diseases of diverse nature.

The exact mechanism whereby the BP produce osteonecrosis is not known, and so far no study has shown a causal relationship. Seems to be caused by a combination of osteoclastic inhibition, deprivation of vascular supply and a lack in osseous remodeling, preventing the bony normal turnover; which is attributed to the ability of these substances have to stop tumor cell proliferation and angiogenesis.

The American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) the year 2007 defines ONAB as a bony exposure for more than 8 weeks, with current or previous treatment with a bisphosphonate, and no history of radiation therapy to the jaws. The current AAOMS classification (2009) includes five stages, from "risk" that encloses patients exposed to BP; up to the "stage 3", in which there is exposed and necrotic bone with pain, infection and extensive osteolysis.

Due to the lack of limits of necrotic bone, is recommended a conservative debridement of necrotic bone, pain control, use of antimicrobial oral rinses and infection management, in large expositions and reserving for "stage 3" surgical resection with immediate reconstruction. It has been proposed various adjuvant therapies such as the use of hyperbaric oxygen, ozone therapy and lasers, but none has yet demonstrated predictable results.

Prevention is essential, giving the multidisciplinary approach that deserves a very complex patient, assessing local and systemic therapeutic options, including withdrawal, in coordination with the treating physician.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Justificación	1
1.2. Objetivos	2
2. DESARROLLO.....	3
2.1. BIFOSFONATOS.....	3
2.1.1. Antecedentes	3
2.1.2. Rol en la osteoporosis.....	5
2.1.3. Bifosfonatos en Oncología	6
2.1.4. Otras indicaciones de los Bifosfonatos.....	9
2.1.5. Efectos adversos	13
2.2. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR BIFOSFONATOS	15
2.2.1. Definición	15
2.2.2. Pasado y presente	16
2.2.3. Epidemiología y Factores de riesgo	18
2.2.4. Fisiopatología	20
2.2.5. Cuadro clínico	23
2.2.6. Auxiliares de Diagnóstico	25
2.3. MANEJO DEL PACIENTE.....	27
2.3.1. El rol de la prevención.....	27
2.3.2. Etapas y tratamiento escalonado	30
2.3.3. Rehabilitación Protésica	35
2.3.4. Cirugía resectiva/reconstructiva	37
2.3.5. Medidas complementarias	38
3. CASOS CLÍNICOS.....	41
3.1. Beatriz R.....	41
3.2. Gladys C.....	44
3.3. Caso 1: Martha B.	46
3.4. Idalina R.....	50
3.5. Calcagnini Delia.....	52
3.6. Pompeya P.....	52
4. CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54

Lista de figuras

Figura 1: Estructura química del pirofosfato (izquierda) y bifosfonato (derecha)	3
Figura 2. Paciente con “fosfocrosis” 1889 (izquierda); Paciente con ONAB 2008 (derecha).	16
Figura 3. El aminobifosfonato originado del fósforo amarillo es similar al pamidronato y alendronato en su estructura química (5).	16
Figura 4 Localización de hueso expuesto en hueso alveolar: a) Torus palatino b) y c) reborde maxilar edéntulo; d) Alveolo post exodoncia.	24
Figura 5. Hallazgos radiográficos: A. Ilustración y B Panorex magnificada de periodonto normal en paciente de 18 años de edad. C, ilustración y D, magnificación de panorex de paciente con ONAB. Presentando osteosclerosis del margen alveolar (flecha blanca delgada) y lámina dura (flecha blanca gruesa). E y F muestran esclerosis progresiva del ligamento periodontal, imagen mixta en el sitio de exodoncia de un primer molar (flecha blanca delgada).....	26
Figura 6. Ficha clínica para evaluar factores de riesgo. 1	28
Figura 7. Secuencia de tratamiento osteonecrosis asociada a BF orales	42
Figura 8. Radiografía panorámica preoperatoria y de control 1 año después de la exodoncia.	43
Figura 9: Hueso expuesto de aspecto necrótico	44
Figura 10: Radiografía panorámica	45
Figura 11: Control postoperatorio, a las 4 semanas y 10 meses.....	45
Figura 12: Aspecto clínico de los rebordes alveolares, tejido de aspecto granulomatoso con débito purulento en zona de 1.1 y 2.1.....	47
Figura 13: Radiografía panorámica. Se observa persistencia de corticales alveolares por más de 5 meses, y engrosamiento de lámina dura.	47
Figura 14: Periapicales, se observa persistencia de corticales, engrosamiento de lámina dura.	47
Figura 15: Recurrencia de supuración. Hueso necrótico se hace evidente.....	48
Figura 16: Ocho meses después se logra controlar la supuración, continúa con antisépticos locales....	48
Figura 17: A 16 meses de las exodoncias, las corticales alveolares persisten.....	48
Figura 18: Alveolos 1.1; 2.1 y 2.2;1.2 a 16 y 6 meses post exodoncia, respectivamente (izquierda); persistencia cortical con engrosamiento lámina dura.....	49
Figura 19. Control 2 meses luego de realizar regularización ósea, buena respuesta de los tejidos blandos.	49
Figura 20: Radiografía panorámica	50
Figura 21: Los focos detectados a la inspección clínica se marcan y se alivia todo causante de trauma, en ambas prótesis así como cúspide del canino.....	51

Lista de abreviaciones

AAOMS: Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (inglés)
AM: Antimicrobianos
Am: Actinomicosis
ASBMR: Sociedad Americana de Investigación Mineral y Ósea (inglés)
ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica (inglés)
ATB: Antibióticos
ATM: Articulación temporomandibular
BF: Bifosfonatos
BIONJ: Osteonecrosis inducida por bifosfonatos (inglés)
CTx: Telopéptido Carboxyl-Terminal
DMO: Densidad mineral ósea
EP: Enfermedad de Paget
EV: Endovenoso
FDA: Food and Drug Administration
Ga-67: Galio 67
GCG: Granuloma de células gigantes
IGF I: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IGF II: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2
IL-1: Interleucina 1
IL-6: Interleucina 6
IOI: Implantes Osteointegrados
MM: Mieloma múltiple
MO: Microorganismos
OB: Osteoblastos
OC: Osteoclastos
ODAC: Oncologic Drug Advisory Committee
OHB: Oxígeno hiperbárico
OI: Osteogénesis imperfecta
OM: Osteomielitis
OMCR: Osteomielitis multifocal crónica recurrente
OMS: Organización Mundial de la Salud
ONAB: Osteonecrosis asociada a bifosfonatos
PTH: Parathormona
PTHrP: Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
RMN: Resonancia magnética nuclear
TC: Tomografía computada
Tc-99: Tecnecio 99
V.O.: Vía oral

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación

Los bifosfonatos (BF) son inhibidores de los osteoclastos, que han demostrado ser altamente eficaces en el tratamiento tanto sintomático, como preventivo de procesos caracterizados por osteólisis osteoclásticas como las de mieloma múltiple, metástasis ósea (por ejemplo de cáncer de mama, próstata y pulmón), hipercalcemia maligna. Son usados ampliamente en el tratamiento de osteoporosis (post menopausia e inducida por glucocorticoides o terapia antihormonal), enfermedad de Paget y otras lesiones óseas.

A partir del 2003, se comenzaron a documentar casos de necrosis óseas maxilares y mandibulares, tras exodoncias, cirugía endodóntica y espontáneamente, en pacientes en quienes la única variable común fue la terapia con BF. Estas lesiones, de severas implicaciones clínicas, constituyeron un reto terapéutico por su carácter refractario a los algoritmos determinados para patologías de características similares, como son la osteorradionecrosis y las osteomielitis.

La variabilidad clínica con la que se presentan y la repercusión sobre la calidad de vida, especialmente en los casos graves y extensos, en pacientes oncológicos cuyas expectativas de supervivencia son limitadas, y en que no se dispone de un tratamiento efectivo, conllevaron a la necesidad de seguir investigando el papel de los BF en el desarrollo de estos casos de necrosis del área maxilofacial, de esclarecer su causa, minimizar la incidencia y protocolizar los tratamientos; por supuesto, fomentando su divulgación científica.

Las investigaciones precedentes han dejado varios problemas planteados y los datos recogidos son todavía insuficientes; a pesar de existir un millar de publicaciones, la osteonecrosis asociada a bifosfonatos (ONAB) sigue siendo una patología poco comprendida desde su nomenclatura, tratamiento, epidemiología y fisiopatología.

El presente trabajo intenta, en primera instancia, exponer el mecanismo de acción de los bifosfonatos, su importancia en el tratamiento de diversas enfermedades, sus efectos adversos y las consideraciones en cuanto costo/beneficio.

Posteriormente se describen las características de la ONAB, fundamentalmente su presentación clínica y la importancia del diagnóstico temprano; seguidamente se explican los resultados de diversas terapéuticas instauradas.

Por último, con fines ilustrativos se presentan casos clínicos cuyos variados hallazgos se equiparan con aquellos descritos en la literatura. Los parámetros a examinar serán los factores de riesgo, tratamiento con BF (tipo y tiempo de administración), infecciones orales, tratamientos odontológicos y maniobras quirúrgicas.

1.2. Objetivos

- ❖ Suministrar información que sirva para facilitar el diagnóstico clínico de las osteonecrosis asociadas a bisfosfonatos por parte de odontólogos generales, cirujanos maxilofaciales y estomatólogos.
- ❖ Recoger datos con el fin de plantear estrategias para preservar la salud bucal, antes, durante y después de instaurarse el tratamiento con bifosfonatos.
- ❖ Describir las medidas preventivas más apropiadas para limitar el número de casos de esta patología, ante los conocimientos actuales.
- ❖ Detallar los algoritmos actuales para las diferentes etapas de la osteonecrosis.

2. DESARROLLO

2.1. BIFOSFONATOS

2.1.1. Antecedentes

Bifosfonatos (BF) son compuestos sintéticos desarrollados en la industria química desde principios del siglo pasado como agentes anticorrosivos y antisarro; en función de su habilidad de inhibir la formación de depósitos de calcio, a partir de 1960 se comenzaron a utilizar en el tratamiento de formaciones patológicas de cristales de fosfato de calcio (1).

La primera generación de BF no contenían nitrógeno (etindronato y clodronato), la segunda generación contenían nitrógeno y tenían diferente mecanismo de acción, caracterizado por una mayor afinidad al hueso y poder antireabsortivo. En 1995 se aprobó el primer bifosfonato intravenoso: Pamidronato (1). Ese mismo año la FDA aprobó el uso de alendronato para la prevención y tratamiento de las osteoporosis posmenopáusica e inducida por corticoides y poco tiempo después el ácido zolendrónico para el tratamiento de mieloma múltiple (MM) y metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata, mama, pulmón y colon principalmente (2).

Los BF son análogos de los pirofosfatos, polifosfatos naturales que se unen a los cristales de hidroxiapatita y son degradados por las fosfatasas alcalinas, consisten en dos ácidos fosfónicos unidos a una molécula de oxígeno (estructura fósforo-Oxígeno-fósforo); mientras que los BF tienen a los ácidos fosfónicos unidos por una molécula de carbono (estructura P-C-P). Los dos ácidos fosfónicos ocasionan que los BF se adhieran a la superficie de los cristales de hidroxiapatita en el hueso, principalmente en sitios de remodelación activa; por ello son capaces de modular el recambio óseo y disminuir su remodelado cuando existe una reabsorción excesiva (3). Los dos radicales unidos al carbono (4), lo hacen prácticamente inaccesible a la hidrólisis enzimática o química.

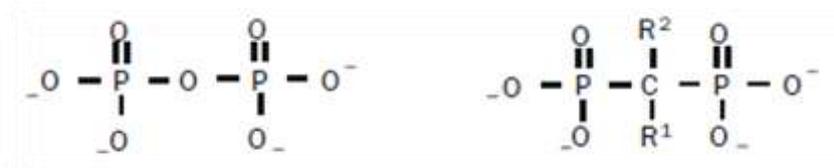


Figura 1: Estructura química del pirofosfato (izquierda) y bifosfonato (derecha)

Las propiedades del BF varían en función de la cadena que se une a los radicales del carbono, lo cual determina el surgimiento de las diferentes generaciones de BF (5). La cuarta generación es 10.000 veces más potente en su efecto inhibitorio de la resorción ósea y tiene escasos efectos sobre la mineralización con respecto a la primera.

Los osteoclastos (OC) absorben los BF que se hallan fuertemente unidos a los cristales de hidroxiapatita. Una vez que son absorbidos los BF ejercen su acción, según la naturaleza de las cadenas R1 y R2 en general actúan (6):

- ❖ Impidiendo la función normal de proteínas intracelulares reguladoras como Ras y Rho, lo que inhibe el reclutamiento o diferenciación de los precursores de OC.
- ❖ Interferiendo en la cadena del ácido mevalónico y en la formación de geranyl-geranyl-P, lo que lleva a la apoptosis del osteoclasto.
- ❖ Induciendo la síntesis por parte de los osteoblastos (OB) de un factor soluble que inhibe directamente la función de los osteoclastos y sus precursores.

El resultado es un decremento en el número de unidades remodeladoras activas y disminución en el índice de reabsorción de cada unidad. Indirecta y más lentamente, la función osteoblástica y la formación ósea disminuyen.

El beneficio clínico es el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) que resulta de la reducción del espacio de remodelado como consecuencia de la disminución de dichas unidades (7).

Los BF son absorbidos, almacenados y excretados prácticamente inalterables del organismo. La biodisponibilidad de una dosis oral de BF es del 1 al 5%. La absorción se realiza por difusión pasiva en estómago e intestino y disminuye en presencia de calcio, xantinas y alimentos ácidos, por lo que se recomienda que su administración sea alejada de las comidas.

Entre 20 y 80% del BF absorbido es captado por el hueso (20% para el clodronato, 50% para el etidronato y mucho más para el pamidronato y el alendronato). Esta captación, se incrementa en condiciones de alto remodelado óseo. La vida media en el plasma es de aproximadamente una hora, mientras que en el tejido óseo alcanza una vida media de 10 años. El pamidronato puede depositarse en el hígado y bazo, y cuando se administra en forma endovenosa y rápida puede formar complejos con metales y agregarse en el riñón, ocasionando insuficiencia renal (3).

2.1.2. Rol en la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad heterogénea que puede deberse a deficiencia hormonal (postmenopausia y androgénica), iatrogénica (inducida por corticoterapia), física (inmovilización) y genética (juvenil y asociada a OI) (8).

Cuando la actividad osteoclástica excede la formación ósea se produce un desequilibrio en la remodelación ósea. La finalidad del tratamiento con BF en pacientes con osteopenia u osteoporosis, es reducir la incidencia de fracturas, incrementando la densidad mineral ósea (DMO) y restaurando el balance de la remodelación ósea, de modo que previene efectivamente la progresión de pérdida ósea y el deterioro de su estructura (4).

El régimen de tratamiento para los principales compuestos comercializados es el siguiente:

- ❖ Alendronato: la dosis recomendada es 70 mg a la semana.
- ❖ Etidronato: 400 mg diarios por dos semanas cada 3 meses.
- ❖ Risendronato: 5 mg diarios.
- ❖ Ácido zolendróico: 5 mg anual.

El tratamiento con BF, suprime rápidamente los índices bioquímicos de resorción ósea, con una reducción de 50% del nivel basal en el primer mes de terapia, 70% a los 3 meses. Los índices de formación se estabilizan tras 6 a 12 meses de tratamiento y se produce un modesto incremento de la DMO que alcanza una meseta después de 2 años en fémur proximal y en columna lumbar una velocidad menor (75%) durante varios años (8).

El tratamiento con BF preserva, pero no restaura el volumen óseo ni su estructura. Se reduce significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales (incluida la cadera) en pacientes con riesgo elevado de fractura. El mecanismo por el cual se reduce el peligro de fracturas es incierto (4). Posiblemente el efecto directo de los BF (supresión del recambio óseo) afecte el riesgo de fractura al disminuir el número de sitios de remodelación, reservando la estructura ósea e incrementando la DMO.

La contribución del cambio en la DMO en la disminución del riesgo de fracturas con los BF varía entre 17 y 28%. La eficacia clínica de los BF orales para el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis está muy bien establecida y se refleja en el hecho de que existen cerca de 200 millones de prescripciones en el mundo (9).

2.1.3. Bifosfonatos en Oncología

Los BF endovenosos (EV) se usan en el manejo de hipercalcemia y para el tratamiento de lesiones óseas sintomáticas en mieloma múltiple (MM) y metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y otros (7). Los BF orales, en el paciente oncológico actualmente están limitados al manejo de la osteoporosis relacionada a su edad o producida como consecuencia de terapia antiestrógeno o antiandrogénico (2).

2.1.3.1. Mieloma Múltiple

Es una neoplasia maligna de las células plasmáticas que se caracteriza por la proliferación politópica progresiva de plasmocitomas en la médula ósea. La enfermedad ósea es un hallazgo importante del mieloma múltiple. La destrucción ósea mediada por mieloma es resultado del incremento de la actividad de los OC que no se acompaña de aumento comparable al de la función osteoblástica (10).

Los BF por vía EV (ácido zolendrónico 4 mg en 15 minutos y pamidronato 90 mg en 2 horas) administrados de manera periódica, son de alta utilidad en el tratamiento del MM, con reducción de riesgo fracturas patológicas y de la hipercalcemia, así como disminuyendo el dolor óseo secundario a las lesiones osteolíticas y proporcionando un efecto antimielomatoso (11).

No está indicado iniciar el tratamiento con BF en casos de MM asintomático; sin embargo, está recomendado en caso de lesiones osteolíticas y en aquellos donde se evidencia una osteopenia en radiografías simples o en la densitometría ósea (12).

La administración de los BF se debe interrumpir temporalmente en cuanto se detecte un deterioro de la función renal, de los electrolitos y/o proteinuria, hasta la normalización de éstos, para decidir con posterioridad su reintroducción (10) por recomendación de la ASCO se realiza una monitorización periódica cada 3-6 meses de la función renal mediante la determinación de *clearance* de creatinina, creatinina sérica, iones con calcio y fósforo y albuminuria (12).

2.1.3.2. Cáncer de Mama

Los BF están indicados en caso de metástasis ósea como coadyuvante en el alivio del dolor y disminución de los eventos óseos asociados al cáncer como fracturas, hipercalcemia y compresión de la médula espinal (2).

En el año 2003 los expertos convocados por la ASCO establecieron una serie de recomendaciones acerca del uso de BF en el cáncer de mama (13):

- ❖ Recomendable en los casos de cáncer de mama con lesiones osteolíticas en la radiografías simples el empleo de zolendronato (4 mg en 15 minutos) o pamidronato (90 mg en 2 horas) por vía EV cada 3-4 semanas. La presencia o ausencia del dolor óseo no debería de ser un factor a tener en cuenta a la hora de iniciar los BF.
- ❖ Razonable en los casos en los que hay un rastreo óseo patológico, pero las radiografías simples normales, si TC o RMN ósea presentan destrucción ósea.
- ❖ No recomendado si hay un rastreo óseo patológico, pero las radiografías, TC o RMN óseas son normales.

Si la creatinina es igual o inferior a 3 mg/dl no es necesario modificaciones en la dosis, ni en el tiempo de infusión, ni en el intervalo de su administración, a menos que aparezca un empeoramiento significativo en el estado del paciente (14).

2.1.3.3. Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata es el más frecuente en los hombres en muchos países occidentales. Se caracteriza por su propensión a metástasis ósea que ocurre en más del 80% de los pacientes con enfermedad avanzada. Los pacientes están en riesgo de complicaciones, dolor, hipercalcemia, fractura ósea y compresión de la médula espinal. Los BF actúan mediante la inhibición de las actividades OC y son una opción terapéutica potencial para el cáncer de próstata metastásico. Los estudios no controlados tempranos de BF en dichos pacientes han revelado resultados alentadores; sin embargo, según recomendaciones de la ASCO no estaría claramente indicado su uso (8).

En una revisión sistemática (15) se incluyeron 10 estudios con 1955 pacientes. Las tasas de respuesta de dolor fueron 27,9% y 21,1% para el grupo de tratamiento y el grupo control, respectivamente, con una diferencia de riesgo absoluto del 6,8%. Los resultados revelaron una tendencia de mejor alivio del dolor en el grupo de BF (aunque no fue estadísticamente significativa). Las tasas de eventos esqueléticos fueron 37,8% y 43,0% para el grupo de tratamiento y el grupo control, respectivamente, con una diferencia de riesgo absoluto de 5,2%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de bisfosfonatos y el grupo control en cuanto a muerte por cáncer de próstata, progresión de la enfermedad, respuesta radiológica, etc.

2.1.3.4. Tratamiento y Prevención de Eventos Óseos Asociados al Cáncer

Los eventos óseos asociados al cáncer incluyen el dolor óseo, la hipercalcemia humoral, las fracturas patológicas y la compresión radiculo-medular (2).

Los BF tienen un beneficio modesto en el control del dolor óseo causado por metástasis óseas, lo que añadido a su efecto analgésico tardío (inicio de efecto en 3 días), hacen que no se puedan considerar como analgésicos de primera línea. Sólo se debería considerar su uso ante el fracaso de los analgésicos según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros procedimientos como la radioterapia antiálgica o la cirugía.

Según las recomendaciones de la ASCO, las indicaciones aceptadas para el empleo BF incluyen la hipercalcemia y los eventos óseos asociados al cáncer de mama y MM (13).

Aunque existen resultados satisfactorios sobre las metástasis óseas de cáncer de próstata y de otros tumores sólidos, el empleo de los BF no está claramente indicado en estos casos.

2.1.3.5. Hipercalcemia Humoral Maligna

Hipercalcemia es el trastorno metabólico más común relacionado con las enfermedades neoplásicas y representa una complicación potencialmente mortal. Ocurre en el 10% al 20% de todos los adultos con cáncer y está relacionada con mayor frecuencia a los tumores sólidos, entre otros el de mama y pulmón, al igual que a múltiples neoplasias hematológicas. La hipercalcemia humoral maligna resulta de la producción de múltiples factores que actúan sobre la matriz ósea ocasionando la liberación de calcio (14).

El compromiso humoral es característico de ciertas neoplasias en las que no se encuentra enfermedad ósea metastásica. Uno de los mediadores más importantes es la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), que actúa sobre el transporte de calcio y en la biología del desarrollo. La PTHrP comparte una secuencia parcial de amino ácidos homólogos a la PTH normal y se une a los mismos receptores localizados en los tejidos diana esqueléticos y renales, afectando la homeostasis del calcio y del fosfato. Algunos factores circulantes también pueden mediar la hipercalcemia; entre otros se encuentran el factor transformador de crecimiento, la IL 1 y 6, y el factor de necrosis tumoral.

Los siguientes bisfosfonatos que cuentan con aprobación para el tratamiento de la hipercalcemia humoral maligna son(16):

- ❖ Pamidronato: dosis única de 90 mg de EV comienza a reducir los niveles de calcio en 2 a 6 días, con un pico de actividad en 5 a 6 días y una duración de acción de 28 días.
- ❖ Ácido zolendrónico: dosis única de 4 mg de EV comienza a reducir los niveles de calcio en 2 a 4 días, con un pico de actividad en 5 a 7 días y una duración de acción más prolongada que la del pamidronato, de 32 a 43 días. Su potencia es mayor que la del pamidronato, lo cual permite controlar entre 80% y 100% de los casos de hipercalcemia humoral maligna (16).

2.1.4. Otras indicaciones de los Bifosfonatos

Existen numerosas condiciones además de las ya mencionadas, donde los BF pueden ser de utilidad, ya sea como tratamiento primario (Enfermedad de Paget) o coadyuvante para lesiones gigantomieloides de los maxilares, osteogénesis imperfecta en pacientes pediátricos, displasia fibrosa, enfermedad de Gaucher y otras (17).

2.1.4.1. Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget (EP) afecta al tejido óseo en forma focal, se caracteriza por una alteración de la remodelación ósea que se torna excesiva y anárquica. Presenta osteoclastos gigantes con un número de núcleos superior al habitual y el aspecto de rompecabezas del tejido óseo neoformado (8).

Tiene predilección por los varones, aumentando la prevalencia con la edad y con un pico alrededor de los 65 años. Si la enfermedad es localizada y asintomática, no requiere tratamiento. Sin embargo, el dolor y las demás manifestaciones clínicas asociadas requieren atención del médico.

Con frecuencia, la EP es diagnosticada por exclusión y después de un periodo sintomático de varios años. Los tratamientos actuales pueden ser capaces de paliar los síntomas dolorosos originados por el crecimiento distorsionado de los huesos en la enfermedad (18).

El tratamiento con BF produce una marcada supresión del recambio óseo y mejoría clínica en los pacientes con EP. Los niveles de fosfatasa alcalina sérica y marcadores de resorción disminuyen a los seis meses de tratamiento, al tiempo que mejora radiológicamente la osteólisis. Los pacientes que responden al tratamiento con BF, sobre todo aquellos que normalizaron sus niveles de fosfatasa alcalina, probablemente mantendrán la remisión bioquímica durante varios años (19).

2.1.4.2. Lesiones de células gigantes

El granuloma de células gigantes (GCG) es una lesión osteolítica localizada de naturaleza variablemente agresiva que afecta a los maxilares, se presenta con relativa frecuencia en las primeras 3 décadas de la vida. Las lesiones son destructivas y pueden causar expansión significativa de las corticales resultando en deformidad facial. Histológicamente es indistinguible del querubismo y tumor pardo del paratiroidismo.

El tratamiento del GCG representa un reto puesto a su conducta agresiva y su alta recurrencia. Al momento, las únicas terapias médicas han sido inyecciones intralesionales de esteroides e inyecciones subcutáneas de calcitonina. También se ha utilizado interferón alfa sin embargo sus efectos secundarios han limitado su uso (20).

El Tumor de células gigantes consiste en una lesión benigna que raramente produce metástasis pero es localmente agresiva con invasión de los tejidos blandos circundantes. Esta lesión usualmente ocurre en la región meta epifisiaria del fémur distal o tibia proximal, pero ha sido reportado en otros huesos. La recurrencia local se ha reportado entre 10 a 50% y en un pequeño porcentaje el tratamiento requiere amputación. Recientemente un estudio retrospectivo de casos y controles en 44 pacientes de los cuales a 24 se administraron BF EV demostró una reducción del 30% en la recurrencia en este grupo, lo cual sugiere un rol significativo de los BF como coadyuvante en su tratamiento (21).

2.1.4.3. Osteogénesis imperfecta

La Osteogenesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria, producida por una mutación genética del colágeno tipo I, caracterizada por fragilidad ósea, disminución de DMO, fracturas frecuentes y deformidad esquelética progresiva. La expresión clínica principal es la fragilidad ósea pero puede implicar otros tejidos como dientes, ligamentos y articulaciones. Los huesos son pequeños, delgados, con pocas trabéculas, corticales finas y tasas altas de remodelado óseo, con alto riesgo de fracturas y deformidades.

El tratamiento con BF (22) representa una gran esperanza para los pacientes con OI por tener una influencia directa sobre el metabolismo óseo se hace también más estable y menos propenso a las fracturas.

Se ha usado en niños desde los 3 años de edad. Los más pequeños necesitan incrementar la frecuencia del tratamiento para disminuir las molestias que les provoca la enfermedad, se cree que por el rápido remodelado óseo y rápido crecimiento a esta edad. No se considera un tratamiento curativo, su uso disminuye la tasa de resorción ósea con incremento de la DMO, reducción del número de fracturas, desaparición de los dolores crónicos, aumento del apetito e incremento de la motilidad, por lo tanto, una considerable mejora el estado general del paciente (17).

Dado la creciente preocupación con respecto a la ONAB se han realizado revisiones retrospectivas que no han encontrado esta complicación en ningún caso de uso de BF para OI (23), sin embargo se sigue investigando al respecto.

2.1.4.4. Displasia fibrosa y Síndrome de Albright

Dos enfermedades asociadas a un remodelado óseo elevado que se asocia con dolor óseo, fracturas óseas y deformidades, además de elevación de la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina urinaria. Ambos parámetros mejoran tras el tratamiento con BF (17).

La displasia fibrosa poliostótica es una rara enfermedad congénita con lesiones osteolíticas. La biopsia ósea de las lesiones muestra una combinación de hueso, tejido fibroso y cartílago.

El síndrome de McCune Albright es una forma de displasia fibrosa que se caracteriza por lesiones osteolíticas de huesos largos y cráneo y múltiples endocrinopatías debidas a la presencia de mutaciones activantes de las proteínas $Gs\alpha$.

En los últimos años se han identificado mecanismos moleculares que explican la aposición ósea patológica. Dentro de los mecanismos fisopatológicos reportados, se ha identificado un aumento en la resorción ósea mediada por osteoclastos e inducida por IL-6. Este mecanismo es el fundamento de su tratamiento con BF (24). En los últimos 10 años, el uso de pamidronato EV cada 6 meses, ha sido beneficioso para el control del dolor óseo, promueven la aposición ósea en las lesiones osteolíticas en alrededor de un 50% de los pacientes.

Diferentes reportes de casos han evidenciado su eficacia tras la administración endovenosa como oral, sin efectos adversos relevantes. Es así que el tratamiento con BF debe considerarse en pacientes en quienes la resolución quirúrgica no es una opción terapéutica.

2.1.4.5. Enfermedad de Gaucher

La Enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva del metabolismo de los esfingolípidos que se caracteriza clínicamente por anemia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y lesiones óseas (por procesos tóxicos alrededor de las células de Gaucher dispersas) con una varios grados de severidad en los pacientes.

En dependencia de la presencia, o ausencia de afectación neurológica y su gravedad, la EG se clasifica en la actualidad en tres tipos (25):

Tipo 1: No neuropático, compatible con una supervivencia prolongada, es el más frecuente y, no existen trastornos del sistema nervioso.

Tipo 2: La afectación neurológica es extraordinariamente grave y precoz y desencadena la muerte de los niños afectados antes de los dos años de vida.

Tipo 3: Intermedio entre ambos, conjunta la afectación visceral, con trastornos neurológicos precoces, pero menos graves.

La más frecuente, la tipo 1, es extraordinariamente heterogénea en su presentación y evolución, se diagnostican casos desde la primera infancia hasta edades muy avanzadas. Con frecuencia asintomáticos, cuando se produce sintomatología, esta depende de las citopenias sanguíneas por mieloptisis, o secuestro esplénico, o bien de las molestias óseas, a veces grave.

Con los BF disminuye el número de crisis y la tasa de fracturas, aumentando la DMO. La única prueba de doble ciego realizada en 34 pacientes adultos utilizando 40 mg de alendronato por un periodo de 24 meses resultó en una significativa mejoría de la DMO pero sin remisión de las lesiones focales, no reportó ningún caso de ONAB(26).

2.1.4.6. Osteomielitis crónica multifocal recurrente

La osteomielitis multifocal crónica recurrente (OCMR) es una enfermedad rara en niños caracterizada por inflamación aséptica de las metafisis de los huesos largos, frecuentemente de las clavículas, aunque puede afectar a todo el esqueleto. La etiología es desconocida y el curso clínico subagudo o crónico variable, con remisiones y exacerbaciones (17).

En cuanto a su tratamiento, actualmente se consideran de elección los AINEs sobre todo aquellos con elevada potencia antiinflamatoria y analgésica y el reposo, respondiendo favorablemente con esta pauta la mayoría de las OCMR. Otras pautas terapéuticas descritas

son los corticoides, el interferón alfa, sulfasalacina y los BF que han sido usados como terapéutica alternativa por su acción inhibitoria de la resorción del hueso y la calcitonina por su efecto analgésico en combinación con azitromicina con un efecto beneficioso.

En un estudio realizado en 5 pacientes pediátricos (27) con importante sintomatología dolorosa y pérdida de función, en quienes el tratamiento convencional con AINEs había fallado, se trató con 1 mg/Kg de pamidronato a intervalos de 2 a 4 meses durante 12 a 42 meses. Todos los pacientes mejoraron dramáticamente su función y se observó una importante disminución de las lesiones radiográficamente.

2.1.4.7. Hipercalciuria y Litiasis Renal

El tratamiento de acumulaciones patológicas de calcio en tejidos blandos data de 1960, sin embargo el tratamiento actual de la hipercalciuria aún es controvertido, no se recomienda la restricción de calcio ya que puede producir un balance negativo con importantes consecuencias en el metabolismo óseo. En adultos enfermos con hipercalciuria, osteopenia y litiasis renal, el uso de BF (alendronato sódico) ha mostrado buena respuesta (28).

En el periodo de 1996-2006 el autor trató 25 casos de litiasis renal recidivante asociada a hipercalciuria y pérdida de masa ósea primaria o secundaria, con alendronato sódico y aporte oral de calcio equivalente a 1000-1200 mg/día. Todos los pacientes siguieron las recomendaciones de administración del fármaco (alendronato 10 md/día o 70 mg/semana), manifestaron buena tolerancia y sin efectos secundarios relevantes ni abandonos del tratamiento. En el 76% de los casos se ha producido remisión de la actividad litógena y en el 24% se ha reducido la actividad litiásica, en todos los casos ha aumentado la mineralización ósea. De acuerdo a estos resultados el tratamiento con BF solos o asociados a tiacidas ha obtenido buenos resultados en el control de la litiasis renal y desmineralización ósea; aún existe la franca necesidad un estudio randomizado multicéntrico.

2.1.5. Efectos adversos

Los efectos adversos de los BF descritos con mayor frecuencia son los gastrointestinales, como náusea, dispepsia, dolor abdominal y trastornos esofágicos, y los osteoarticulares, como la artralgia y la mialgia, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario, los cuales están

relacionados con la dosis y la potencia del fármaco (29). También se han descrito casos de glomerulonefritis focal segmentaria en pacientes tratados con BF por vía EV por lo cual, ha sido recomendado por la ASCO la monitorización, como se mencionó en un apartado anterior.

Los BF se han relacionado con un riesgo de efectos adversos inflamatorios oculares, como conjuntivitis, iritis, uveitis, escleritis y epiescleritis. Los más implicados son pamidronato y alendronato, pero también se ha descrito con otros. Aunque estos efectos son raros, la aparición de dolor ocular, enrojecimiento, o trastorno visual en un paciente tratado con BF puede ser un signo de alerta que debe hacer pensar en una posible inflamación ocular asociada a este tratamiento (30).

Se han reportado casos en que se produjo úlceras en la mucosa oral en pacientes que disolvían BF en la boca (31). Como los BF actúan sobre los OC, son prescritos para suprimir la resorción ósea; sin embargo la resorción ósea es un componente importante para el recambio óseo y es crítico para la cicatrización; la combinación de falta de aporte vascular, falta de remodelación ósea y descenso de la reabsorción, lleva a que el recambio óseo normal no se efectúe y por lo tanto resulte en un microtrauma acumulado y reducción de algunas propiedades mecánicas del hueso esto y la disminuida la cantidad de citoquinas y factores de crecimiento de la matriz de ese ósea (esenciales para su desarrollo saludable, en especial en las etapas de crecimiento y de cicatrización) se ha postulado como la causa de una complicación del uso de BF: la Osteonecrosis (32).

2.2. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR BIFOSFONATOS

2.2.1. Definición

El término osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos (BIONJ por sus siglas en inglés) fue introducido por Marx el año 2005 (33); hasta ese momento el autor se refería a dicha entidad como necrosis avascular de los maxilares inducida por bifosfonatos, seguido por Tarassoff y Carter en octubre y diciembre del mismo año respectivamente¹. Ruggiero en el año 2004 introduce el término Osteonecrosis Asociada al uso de Bifosfonatos (ONAB) el cual es aceptado como válido, excepto por Marx quien sostiene que el término BIONJ es más apropiado ya que existe suficiente evidencia para postular que la ON es inducida por los BF, y que en su experiencia 28% de los casos la única droga administrada fueron BF, siendo la posibilidad de que exista otra causa infinitesimal; de modo que, según el autor y cita a continuación, sostener que no existe prueba epidemiológica absoluta de relación causa-efecto sería por comparación equivalente a decir que tampoco la radiación causa ORN: *“Thus, the epidemiologic argument that there is no absolute epidemiologic proof of causation becomes a parochial falsehood, which, by comparison, could also be stated that there is no causation between thalidomide and the birth defects noted in the 1960s, Phen-fen and heart valve damage reported more recently, or even that radiation causes osteoradionecrosis”* (34).

La AAOMS ha establecido tres condiciones definitorias de ONAB:

- ❖ Tratamiento con bifosfonato actual o previo
- ❖ Hueso necrótico presente, expuesto en la región maxilofacial que haya persistido por más de 8 semanas
- ❖ Ausencia de antecedentes de terapia de radiación en los maxilares

Es importante destacar que los pacientes con ONAB o riesgo de ONAB pueden presentar otra condición clínica similar que no debe ser confundida con esta entidad como alveolitis, sinusitis, periodontitis o patología periapical (35).

¹ Resultado de búsqueda en PubMed sin resumen disponible: Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J. 2003 Dec;48(4):268

2.2.2. Pasado y presente

Durante la segunda mitad del siglo XIX se produjo una epidemia de hueso expuesto exclusivo en los maxilares, la misma se asociaba con dolor, inflamación, debilidad y presentaba una mortalidad del 20%. Fue denominada “*phossy jaw*” o fosfocrosis (Figura 2. Paciente con “fosfocrosis” 1889 (izquierda); Paciente con ONAB 2008 (derecha), por estar asociada al contacto con fósforo amarillo actualmente conocido como fósforo blanco), siendo los más afectados los trabajadores de las fábricas de palitos de fósforo (5).



Figura 2. Paciente con “fosfocrosis” 1889 (izquierda); Paciente con ONAB 2008 (derecha) (5)

Aunque el fósforo amarillo tenía una química simple P_4O_{10} , al combinarse con H_2O y CO_2 y amino ácidos comunes, como lisina, forma una estructura casi idéntica al alendronato o pamidronato.

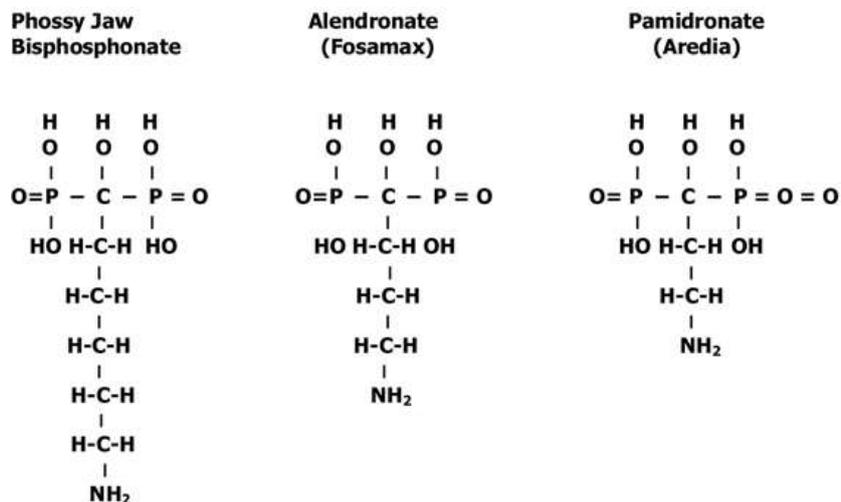


Figura 3. El aminobisfosfonato originado del fósforo amarillo es similar al pamidronato y alendronato en su estructura química (5).

A partir del año 2001 (1) se comenzaron a identificar una serie de pacientes que presentaban lesiones de hueso maxilar expuesto similar a ORN pero sin antecedente de radiación. Aunque se trató de establecer una etiología, el único común denominador fue el uso de terapia con BF. La comunidad oncológica desconocía la existencia de una asociación entre ON y el uso de BF, probablemente porque los pacientes no solían relatar los problemas odontológicos a sus oncólogos. A raíz de la casuística reportada, en el año 2004 la Fundación Internacional del Mieloma dirigió una revisión basada en la Web para evaluar los factores de riesgo de ONAB. Se incluyeron 1203 pacientes, 904 diagnosticados con MM y 299 con cáncer de mama. Este estudio concluyó que 10% de los pacientes tratados con ácido zolendrónico y 4% de los tratados con pamidronato desarrollaron ONAB de los cuales, presentaron antecedentes odontológicos, 81% de los pacientes con MM y 69% de los pacientes con cáncer de mama, en comparación con 33% del grupo que no desarrolló ONAB (36).

La industria farmacéutica fue alertado por medio de varias cartas (1); en marzo de 2004 reunió a un panel de expertos y en septiembre del mismo año respondió mediante una misiva a los profesionales con una fuerte recomendación de evitar la realización de cirugía dentoalveolar en pacientes tratados con BF, así como odontología preventiva en pacientes que iban a recibir BF. Un comité de la FDA, *Oncologic Drug Advisory Committee* (ODAC) encargada de revisar y evaluar los datos concernientes a la seguridad y efectividad de los productos usados en cáncer, convocó a un foro abierto en marzo de 2005 donde se observó el manejo de la información por parte de la farmacéutica y la FDA, que tendiendo hasta ese momento conocimiento de 875 casos reportados alertaron a oncólogos y cirujanos, mas no incluyeron a los odontólogos generales, pese a ser éstos en muchas ocasiones quienes proveen cuidado a los pacientes de riesgo, incluyendo cirugía dentoalveolar También se determinó que para el momento de los primeros casos publicados, la FDA ya había recibido cerca de 300 reportes, información que no fue difundida (37)

Para fines del 2005 la AAOMS formuló la definición de trabajo y condujo una revisión vía Web, la cual notificó en cuatro meses: 1257 cirujanos orales que examinaron o trataron más de 4700 pacientes con ONAB. Casi simultáneamente se inicio una demanda legal contra el laboratorio que tuvo el efecto beneficioso de favorecer a su divulgación (1).

En septiembre de 2006 la Junta Directiva de la AAOMS aprobó un Documento de Posición (35) con respecto a la ONAB. Este documento fue desarrollado por un grupo de trabajo

integrado por especialistas con amplia experiencia en el estudio y cuidado de estos pacientes. La base de conocimientos y experiencia en el abordaje de la ONAB se amplió, lo que exigió modificaciones y mejoras de la posición original. Este Grupo de Expertos se reunió en agosto de 2008 a examinar las recomendaciones del año 2006 y evaluar los datos publicados hasta la fecha. Dicha actualización contiene revisiones para el diagnóstico, jerarquización y estrategias de gestión, haciendo relevante la situación de las investigaciones que se están desarrollando (38). AAOMS considera de vital importancia que esta información se notifique a profesionales de otras especialidades médicas y odontológicas.

2.2.3. Epidemiología y Factores de riesgo

La frecuencia de ONAB en pacientes oncológicos tratados con BF EVs se ha relacionado con una frecuencia estimada de 0,7% a 12% y el tiempo medio de utilización hasta su aparición suele ser inferior a 1 año (9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidronato) (39). Los BF de mayor potencia (ácido zoledrónico), y un mayor tiempo de empleo y/o dosis se asocian con una mayor frecuencia de presentación de ONAB (33).

En contraposición, la incidencia en pacientes tratados con BF orales es baja, según algunos autores varía desde un 0,00038% a 0,06% (38). Dodson hace referencia a dos reportes de riesgo estimado de alendronato V.O. de 0,3% (post exodoncia) a 0,04% (espontánea) (39). Las osteonecrosis suelen presentarse en pacientes que han tomado BF orales durante más de tres años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años) (9).

La ONAB por BF orales, a pesar de ser mucho menos frecuente, el 50% de los casos se presentan sin antecedentes de procedimientos quirúrgicos bucales (espontáneamente), localizándose mayormente en los segmentos posteriores de la mandíbula (33).

No obstante, la utilización de BF intravenosos para las indicaciones clásicas de los orales (osteoporosis, prevención de fracturas de cadera y vertebrales: ácido zolendrónico, 5 mg una dosis anual, durante tres años), parece tener el mismo comportamiento con respecto a las osteonecrosis que el empleo de BF orales (38).

Los pacientes con MM tienen el mayor riesgo de presentación de ONAB, el mismo se incrementa un 9% por cada década de vida. El segundo lugar lo ocupan pacientes con cáncer de mama (9).

Comorbilidades como la malignidad en sí, quimioterapia y el tratamiento concomitante con corticoesteroides parecen incrementar el riesgo de osteonecrosis (33).

Osteonecrosis en relación con los BF parenterales los antecedentes de cirugía dentoalveolar, la presencia de patología inflamatoria (dental o periodontal) multiplican por siete la posibilidad de presentación de ONAB. Los efectos de los BF EVs sobre el hueso pueden persistir incluso 10 años después de suspendido el tratamiento (38).

También se ha demostrado que la alteración de un gen (por ejemplo un polimorfismo en el gen CYP2C8 del citocromo p450-2C) aumenta el riesgo entre los enfermos de mieloma múltiple bajo tratamiento EV (40).

Según el Documento de Posición original (35) se podría suponer que diferentes regímenes de dosis en el tratamiento con BF podrían ser igualmente efectivos y reducir el riesgo de ONAB. Usando un estudio retrospectivo de cohorte se evaluó esta variación en el esquema de dosificación de ácido zolendrónico. Los resultados fueron una reducción del riesgo de ONAB con similares beneficios en la prevención de eventos óseos relacionados al cáncer (38).

En forma simplificada los factores de riesgo se pueden dividir en:

Factores relacionados a las drogas:

- ❖ Potencia del BF: zolendronato es más potente que el pamidronato. La vía EV lleva a mayor casos de ONAB
- ❖ Duración de la terapia: incrementa el riesgo

Factores locales

- ❖ Cirugía dentoalveolar: exodoncias, implantes dentales, cirugía periapical, periodontal aumenta 5 veces el riesgo.
- ❖ Anatomía local: relación mandíbula maxilar 2:1. A nivel mandíbula, torus linguales y cresta milohioidea. A nivel de maxilar torus palatinos.
- ❖ Enfermedades orales concomitantes: abscesos dentarios o periodontales (7 veces más riesgo de desarrollar ONAB)

Factores sistémicos y demográficos:

- ❖ Edad: por cada década existe 9% incremento de riesgo en pacientes con mieloma múltiple
- ❖ Raza: mayor en raza caucásica
- ❖ Diagnóstico de cáncer: riesgo mayor en mieloma múltiple que cáncer de mama y éste mayor a otros tipos de cáncer.

Otros factores: tratamiento con corticoides, diabetes, tabaquismo, quimioterapia (7)

Factores genéticos: polimorfismo en el gen CYP2C8 del citocromo p450-2C (40)

Factores preventivos

- ❖ Variación de los esquemas de tratamiento con BF EVs
- ❖ Odontología preventiva antes de iniciar el tratamiento con BF puede reducir aunque no eliminar por completo el riesgo de ONAB²

2.2.4. Fisiopatología

El remodelado óseo es un proceso equilibrado de reestructuración en constante formación y reabsorción. Microscópicamente, el remodelado se produce en las unidades básicas multicelulares, donde los osteoclastos reabsorben y los osteoblastos forman la matriz osteoide y la mineralizan para rellenar la cavidad previamente creada. En estas unidades hay osteoclastos, macrófagos, preosteoblastos y osteoblastos y están regidos por una serie de factores, tanto generales como locales, permitiendo el normal funcionamiento del hueso y el mantenimiento de la masa ósea.

El mecanismo específico mediante el cual se desarrolla la ONAB aún no está claro. En general se sugiere que la causa es un cese en la remodelación ósea debido a la inhibición osteoclástica básica por uso de BF (41), cabe destacar algunas circunstancias características de esta entidad que revisten importancia en el ámbito odontológico.

2.2.4.1 Localización

Los BF tienen una predilección por sitios de mayor actividad, por ende se concentran en los maxilares, que poseen una tasa de recambio óseo elevada, relacionada en parte a su actividad diaria que exige una continua remodelación (33).

La presencia de piezas dentarias y la relación del tejido óseo a través del ligamento periodontal con las mismas, separados por no más de 0,5 mm de tejido conectivo denso, hacen que las vías de propagación de las infecciones de origen odontogénico y periodontal sigan en muchos casos la vía ósea; es decir que los huesos maxilares están directamente expuestos a procesos infecciosos relacionados a las piezas dentarias y/o periodonto.

² Ejemplificado en el caso de la paciente I.R. que se presenta en este trabajo.

No obstante, en rebordes edéntulos podría jugar un papel fundamental la delgadez de la mucosa de revestimiento de los maxilares, susceptible a factores traumáticos de diversa índole (por ejemplo: prótesis desadaptadas, cúspides antagonistas, etc), provocando lesiones ulcerativas y estableciendo una vía de comunicación con el medio bucal, incrementando la posibilidad de necrosis. La especial predilección por la mandíbula, puede obedecer a la irrigación vascular, de tipo terminal.

En síntesis, los maxilares en sí poseen características únicas que los hacen propensos a ON:

- ❖ Tasa de recambio óseo
- ❖ Presencia de piezas dentarias
- ❖ Características de la mucosa

Ante los efectos inhibitorios de los OC y antiangiogénicos de los BF (33), el maxilar se vuelve una estructura ósea disminuida biomecánicamente, en la cual la inhibición de la reabsorción y la alteración funcional en la actividad osteoblástica en la formación de tejido óseo nuevo altera el equilibrio en la dinámica aposición-reabsorción, afectando el metabolismo óseo de manera directa o indirecta. La función osteoclástica es parte fundamental de este ciclo, ya que al reabsorberse matriz ósea mineralizada se liberan citoquinas tales como proteínas morfogenéticas y factores de crecimiento similares a insulina 1 y 2 (ILG1 y ILG2) los cuales inducen a células totipotenciales mesenquimáticas y osteoblastos premitóticos a diferenciarse en osteoblastos y formar tejido óseo nuevo (42). La interrupción de este ciclo homeostático por la interrupción de la reabsorción ósea resulta en un tejido acelular y en microfracturas de la matriz ósea mineralizada.

La localización preferencial y casi exclusiva esta entidad en los maxilares - salvando la excepción de un caso de ON localizado en el conducto auditivo (43)- coincide con otras dos enfermedades que clínicamente producen similares características (hueso expuesto avascular con dificultad para su curación), que son la ORN y la osteopetrosis (33).

Esta entidad que parece estar causada por la combinación de falta de aporte vascular y remodelación ósea, descenso de la reabsorción ósea, resulta en la reducción de algunas propiedades mecánicas del hueso (32).

2.2.4.2 Inicio y desarrollo de la ONAB

La hipótesis más popular de la fisiopatología de la ONAB consiste en que el hueso necrótico es inducido por la supresión de la remodelación ósea, resultaría en la acumulación de osteocitos inviables, cómo ya se mencionó.

Adicionalmente, los efectos antiangiogénicos de los BF intervendrían en la cicatrización y el aporte sanguíneo contribuyendo al desarrollo de una ON (33).

Hasta el momento no existe evidencia esclarecedora de cuál de los dos eventos es primario o secundario en el desarrollo de la ONAB. Como si esto no fuera suficiente, existen además una cantidad de cofactores asociados (enfermedad sistémica de base, medicación, tabaquismo, condición dental, etc) que se incluyen como factores de riesgo (38).

Profesores de Anatomía y Biología celular de la Escuela de Medicina de Indianapolis realizaron una revisión de las diferentes hipótesis en torno a la ONAB (42):

Supresión de la remodelación: la premisa básica consiste en que los BF suprimen la tasa de recambio o *turnover* de los maxilares. Por lo tanto sería de esperarse que se produjera ON por aplicación de otras terapias anticatabólicas; por ejemplo terapia de reemplazo hormonal, calcitonina o un anticuerpo llamado Denosumab que tiene la capacidad de suprimir la remodelación tanto o más que los BF; sin embargo, ninguno ha reportado ON de los maxilares. Otro reto para confirmar esta hipótesis sería demostrar la razón por la cual no se produce ONAB en pacientes jóvenes tratados por OI.

Un postulado en defensa de esta hipótesis, proviene del entendimiento de la osteopetrosis, caracterizada por la pérdida del desarrollo osteoclástico (33), que determina una osteosclerosis generalizada con disminución de la resistencia ósea, fracturas y deformaciones óseas. Estos pacientes desarrollan manifestaciones clínicas similares a ONAB: hueso avascular expuesto, exclusivamente en los maxilares, espontáneamente o precipitada por un procedimiento odontológico invasivo. En la osteopetrosis como en la ONAB, la angiogénesis en los tejidos blandos es normal. Se podría decir que la ONAB constituye una forma de osteopetrosis inducida químicamente (44), con un curso clínico similar al de la enfermedad genética.

Acumulación de osteocitos inviábiles: Se ha sugerido que ya sea por un mecanismo directo o indirecto los BF afectarían la longevidad de éstas células dependiendo de las dosis, inicialmente alargándola y posteriormente resultando en su muerte.

La vida media de osteocitos y OB es de 150 días, luego de esto los OC inician la reabsorción ósea, se liberan citoquinas y activan factores que inducen la diferenciación osteoblástica; al impedir ello, la osteona se torna acelular y los capilares involucionan, produciéndose necrosis avascular (33).

Antiangiogénesis inducida: Similar a lo que ocurre con la necrosis avascular o la ORN; puesto que cada unidad remodeladora recibe sus nutrientes a través de un vaso sanguíneo; los BF reducirían el flujo sanguíneo comprometiendo la viabilidad del tejido. Esta hipótesis, explicaría por qué el hueso expuesto no sangra, ha sido reforzada por el reporte de dos casos de ON sin antecedente de terapia con BF ni cirugía bucal, en pacientes tratados con un fármaco antiangiogénico llamado *bevacizumab* (45); sin embargo, no se ha reportado ningún caso relacionado con otras drogas de gran potencia antiangiogénica (33).

Otras hipótesis resaltan la plurifactorialidad de la ON, el rol de la infección por *Actinomyces*, y los cofactores. La constante es la terapia previa o pasada con BF independientemente de la presencia de uno o varios factores de riesgo concomitantes (34).

2.2.5. Cuadro clínico

La ONAB presenta una serie de manifestaciones características que la hacen fácilmente reconocible por la clínica, con el antecedente de tratamiento con BF suele ser suficiente para el diagnóstico diferencial (46).

La característica es el hueso expuesto, asintomático, acompañado de dolor y/o supuración (47). Sin embargo es común el hallazgo de una o más piezas dentarias con movilidad, fístulas mucosas y/o cutáneas con o sin hueso expuesto; o bien manifestándose como una falta de cicatrización en el proceso alveolar posterior a una exodoncia.

En los protocolos y consensos sobre ONAB se acepta que el criterio para aceptar esta lesión, será la presencia de una exposición ósea maxilar o mandibular crónica, con aspecto de hueso necrótico. A la inspección se ve una lesión de tipo ulcerosa mostrando una exposición de

hueso de color amarillento o grisáceo y los tejidos blandos circundantes con las características de acuerdo al grado de infección que se esté manifestando.

En algunos casos el paciente, antes de producirse esta exposición, presenta una supuración a través de alguna fístula oral en el proceso alveolar, acompañada o no de dolor; esa fue una de las razones por las cuales la AAOMS agregó la “etapa 0” al reciente Documento de Posición (38).



a)



b)



c)



d)

Figura 4
Localización de
hueso expuesto en
hueso alveolar: a)
Torus palatino b) y
c) reborde maxilar
edéntulo; d)
Alveolo post
exodoncia.
John J. Freiburger.
Use of HBO in
Treatment of
BRONJ. J Oral
Maxillofac Surg
2009

La exposición ósea suele tener un diámetro entre 0,5-2 cm, con frecuencia se produce simultáneamente varias las zonas expuestas, en un mismo maxilar o en el opuesto (

Figura 4 Localización de hueso expuesto en hueso alveolar. Con el paso del tiempo, las lesiones pueden incrementar su tamaño, pudiendo producir fistulizaciones a piel, comunicaciones con senos maxilares e incluso fracturas patológicas. Las lesiones son muy similares a las que suceden en el paciente con osteorradionecrosis. En síntesis el cuadro clínico puede estar dado por:

- ❖ Solución de continuidad de la mucosa con exposición ósea.
- ❖ Dolor: difuso, continuo y progresivo. Inicialmente asintomático con exacerbaciones y remisiones.
- ❖ Supuración a través de fístula gingival o cutánea (33).

2.2.6. Auxiliares de Diagnóstico

Hueso expuesto que persiste por ocho semanas y antecedente de uso de BF son suficientes para realizar un diagnóstico de ONAB. Sin embargo, los estudios de laboratorio y/o imágenes son de utilidad para el seguimiento y control de pacientes en riesgo, como aquellos en etapas iniciales. Por ese motivo se incluyeron en el presente trabajo los siguientes estudios complementarios:

- ❖ Exámenes radiográficos y gammagrafía
- ❖ Estudio histopatológico del hueso expuesto.
- ❖ Cultivo y antibiograma.

2.2.6.1. Diagnóstico por Imágenes

La radiografía panorámica constituye un estudio auxiliar de bajo costo, que provee una visión completa de los maxilares. Es útil cuando existe una combinación de osteólisis y osteosclerosis, cuando existe un 30-50% de modificación de la estructura ósea, por lo tanto difícilmente sería reconocible antes de ser clínicamente evidente. Pese al grado de superposición anatómica y la escasa definición de la imagen, es de buena práctica solicitar Rx Panorámica inicial sistemáticamente a todo paciente (7); en ocasiones se apreciará la zona osteolítica y en su caso el secuestro, de márgenes mal definidos, que suele estar inicialmente en el hueso alveolar para valorar la extensión de la lesión.

Para la obtención de una imagen tridimensional se recurre a tomografía computarizada (TC) preferentemente helicoidal (dentalscan) para poder apreciar cortes no sólo axiales y coronales, sino transversales sagitales y oblicuos de los maxilares.

Los hallazgos radiográficos incluyen osteosclerosis, osteólisis, engrosamiento de la lámina dura, depósito de hueso subperióstico y persistencia del alveolo post exodoncia (**¡Error! No encuentra el origen de la referencia.** compatible con falla del remodelado postquirúrgico (48).

En la mandíbula y zona posterior es muy frecuente la afectación de la tabla lingual, aspecto que en la panorámica no puede apreciarse con claridad y que será puesto de manifiesto con la TC. Esta última es útil para ver la proximidad de la lesión al canal mandibular, posibles fracturas mandibulares y por supuesto comunicaciones con el seno maxilar y fosa nasal (34).

La RMN contrastada ha sido usada regularmente para el diagnóstico de ORN y necrosis avascular de cadera (7) aunque su aplicación en ONAB es aún limitada.

Un estudio evaluó la detectabilidad de ONAB en 24 pacientes a quienes, previo a la cirugía se les tomó: radiografía panorámica, RMN contrastada, y TC sin contraste, resultando en 54% panorámica 92% RMN y 96% TC. Sin embargo ninguno fue lo suficientemente preciso para evaluar la extensión de la lesión (49).

En lo que respecta a la medicina nuclear, la gammagrafía o centellografía ósea con tecnecio 99 se ha usado para investigación de enfermedades esqueléticas y para estadificación y seguimiento de pacientes con cáncer de mama. En osteomielitis constituye un estudio de diagnóstico precoz, sensible aunque inespecífico; el patrón de disposición ósea dependiente del BF podría y ha sido aplicado en el diagnóstico diferencial entre ONAB e infiltraciones metastásicas del MM, en pacientes en quienes el riesgo de daño óseo adicional mediante una biopsia confirmativa no equipara su beneficio (48). La centellografía es un examen con aplicación potencial en el diagnóstico temprano de ONAB en pacientes bajo terapia con BF en etapas iniciales sin un componente clínico exacto.

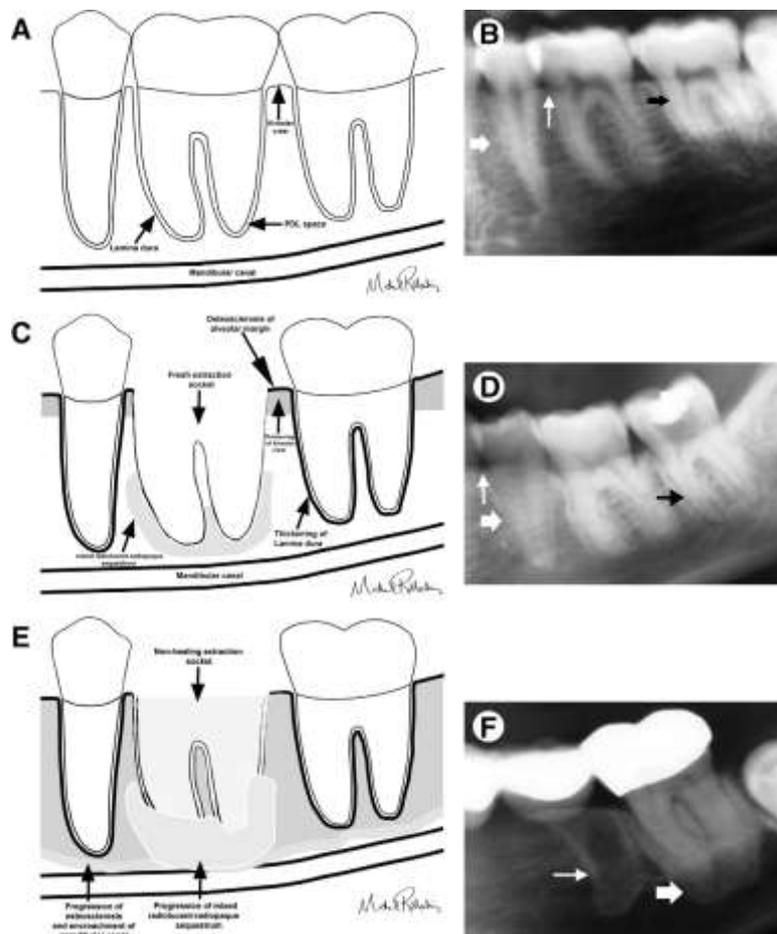


Figura 5. Hallazgos radiográficos: A. Ilustración y B Panorex magnificada de periodonto normal en paciente de 18 años de edad. C, ilustración y D, magnificación de panorex de paciente con ONAB. Presentando osteosclerosis del margen alveolar (flecha blanca delgada) y lámina dura (flecha blanca gruesa). E y F muestran esclerosis progresiva del ligamento periodontal, imagen mixta en el sitio de exodoncia de un primer molar (flecha blanca delgada). *Arce et al. Imaging Findings for BRONJ. J Oral Maxillofac Surg 2009.*

2.2.6.2. Pruebas de laboratorio y anatomopatológicas

Según los protocolos actuales la clínica es suficiente para establecer el diagnóstico de ONM; sin embargo en los casos que puedan surgir dudas diagnósticas con metástasis se debe considerar realizar una biopsia para establecer el diagnóstico diferencial.

Microscópicamente se evidencia tejido óseo necrótico con infiltrados linfocitarios, sin evidencia de hueso metastásico. La contaminación con microorganismos de la flora bucal es una constante, algunos con colonias específicas como actinomicetes o *Candida* (38).

Otra prueba de laboratorio que pudiera realizarse es el cultivo y antibiograma de la zona expuesta, ante la necesidad de prologados tratamientos con antibióticos, es de gran utilidad conocer el espectro bacteriano existente y la sensibilidad a los ATB disponibles.

2.3. MANEJO DEL PACIENTE

2.3.1. El rol de la prevención

De acuerdo a los consensos actuales no existe forma de eliminar la ONAB, es posible reducir en gran medida su incidencia y fundamentalmente sus complicaciones mediante la instauración de medidas preventivas.

Dicha prevención comienza con la difusión de la información, está dirigida a facilitar el diagnóstico y delimitar la forma de tratamiento más apropiada para caso.

Considerando que la aparición de ONAB se ha relacionado positivamente con la vía de administración, en vista que la incidencia en pacientes que reciben BF orales es menor que en pacientes bajo terapia EV, y el riesgo es directamente proporcional al tiempo de duración de la terapia, se ha dirigido sus consideraciones separadamente en:

- ❖ **Paciente que recibirá BF**
- ❖ **Paciente que recibe BF** (En riesgo, según la clasificación AAOMS 2009)

El paciente que recibe BF orales durante menos de 3 años tendrá un menor riesgo de ONAB que aquel que los reciba por más tiempo (rango 3,3 a 10,2 años) o que simultáneamente esté bajo corticoterapia o su edad supere los 70 años (9). En el tratamiento EV se considera de bajo riesgo los 3 primeros meses de tratamiento (38).

Para evaluar el riesgo, debe basarse en la historia clínica médica y odontológica del paciente. En el servicio de Estomatología del Hospital Municipal de Oncología, con el fin de simplificar la evaluación del riesgo de ONAB (que se mencionan en la sección 2.2.3) hemos confeccionado una ficha clínica (figura 6), la cual posteriormente se complementa con el examen estomatológico y radiográfico, para su mejor evaluación, seguimiento y actitud terapéutica.

FICHA CLÍNICA BIFOSFONATOS						
DATOS PERSONALES						
APELLIDO y nombre:					HC:	
Fecha de nacimiento:					Sexo:	
FACTORES DE RIESGO (Subrayar lo que corresponda)						
1) Edad:	Menos de 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	70 ó +
2) Diagnóstico:	Mieloma múltiple	Ca Mama	Ca Próstata			
	Enf. Paget	Osteoporosis	Otro.....			
	Fecha de diagnóstico:					
3) Metástasis	SI	NO	Fecha	Ubicación		
4) Bifosfonato empleado	A. Zolendronico	Pamidronato	Alendronato	Risendronato		
	Ibandronato	Clodronato	Otro			
	Fecha inicio		Finalización			
	Dosis		Via:	EV	Oral	
5) Diabetes	SI	NO				
6) Tabaquismo	SI	NO	Cantidad de cigarros/dia			
7) Quimioterapia	SI	NO	Fecha inicio		Finalización	
	Drogas					
8) Corticoides	SI	NO	Fecha inicio		Finalización	
	¿Cual?					
9) Radioterapia	SI	NO	Sitio:			
10) Preparación de la boca						
¿Recibió tratamiento odontológico previo al bifosfonatos?					SI	NO
¿El(la) paciente ha referido algún tipo de problema odontológico?					SI	NO
¿Cual?						
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS						
Radiografía:	Periapicales seriadas	SI	NO			
	Panorámica	SI	NO			
	Lateral oblicua	SI	NO			
	Tomografía de macizo facial	SI	NO			
	Centellografía	SI	NO			

Figura 6. Ficha clínica para evaluar factores de riesgo. 1) Edad mayor a 70 años implica mayor riesgo en pacientes que reciben BF orales; 2) El diagnóstico está relacionado directamente con la premura, el tipo de bifosfonato y la duración de tratamiento, se podría sugerir un “receso” en caso de Paget, más difícilmente estaría aconsejado suspender la medicación en casos de Mieloma múltiple; 3) La metástasis es indicación para la terapia, la fecha orienta hacia la duración del tratamiento en caso de no estar especificado en la historia clínica, la ubicación es importante descartar la región maxilofacial, que repercutirá en una conducta menos conservadora. 4) Potencia relativa de la droga y tiempo de duración del tratamiento hasta el momento del examen. 5) La diabetes es una comorbilidad a ser tomada en cuenta por la isquemia a la que se asocia; 6),7) y 8) Factores de riesgo sistémico. 10) Factores locales, se complementan con el examen estomatológico.

2.3.1.1. Prevención en el paciente que va a iniciar tratamiento con bifosfonatos

El objetivo es evitar infecciones y procedimientos dentales invasivos a mediano plazo (33).

Esto se logra mediante:

- ❖ Correcto y completo diagnóstico clínico y radiográfico incluyendo radiografías seriada y panorámica.
- ❖ Profilaxis dental, control de caries y motivación del paciente.
- ❖ Alivio de prótesis dentales, especialmente en el flanco lingual, indicaciones para su mantenimiento.
- ❖ Eliminación de focos activos y potenciales (exodoncia de toda pieza dentaria con pronóstico incierto) incluyendo terceros molares dependiendo del grado de retención (33).
- ❖ Profilaxis antibiótica sólo para procedimientos invasivos (Exodoncia, endodoncia, periodoncia) y demorar tratamiento de 2 a 4 semanas hasta la completa cicatrización, si la condición sistémica lo permite.
- ❖ Eliminación de aquellas exostosis intraorales (torus), que adelgacen la mucosa oral por considerarse riesgo anatómico local de exposición ósea posterior.
- ❖ Seguimiento: revisiones periódicas cada 3-4 meses.

Respecto a la colocación de implantes osteointegrados (IOI), actualmente no hay una recomendación explícita que lo contraindique en caso de BF orales (9); sin embargo, no se aconseja su colocación cuando el periodo de osteointegración superará al del inicio del tratamiento con BF administrados por vía EV.

Si bien existen series de casos de periimplantitis como precipitador de ONAB, no existe evidencia que atribuya el uso de BF como causa de la misma. La información disponible sobre el riesgo a desarrollar ONAB es basada en la opinión y la experiencia clínica de los expertos; se debe considerar que existen varias causas para el fracaso de un implante(50):

- ❖ Metodología incorrecta: recalentamiento del hueso (mayor a 47°C), espacio entre implantes menor a 4 mm, etc.
- ❖ Lecho infectado o contaminado
- ❖ Contaminación del implante y/o instrumental quirúrgico
- ❖ Fuerzas dislocantes
- ❖ Sobrecarga biomecánica causada por estrés oclusal
- ❖ Acumulación de placa bacteriana

La posibilidad de colocar IOI debe evaluarse en función a las características particulares de cada paciente, esto será desarrollado en el punto correspondiente a rehabilitación protésica.

2.3.2. Etapas y tratamiento escalonado

En función de la información vigente y salvando las diferencias entre la ON relacionada con la administración EV de aquella por BF orales; se propone un protocolo de tratamiento correlacionado con cada etapa de la ONAB.

En el año 2006, una comisión de expertos presentó ante la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) una clasificación incluyendo niveles de riesgo dirigidos a un manejo apropiado para cada caso, en dicha clasificación se incluían tres etapas o estadios, en base a los cuales el año 2008 la Comisión Científica de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial publicó una serie de recomendaciones (9).

En el último documento de posición de la AAOMS se agregan dos etapas y recomendaciones que se detallan a continuación (38):

Paciente en riesgo: Paciente expuesto a bifosfonatos sin signos ni síntomas

Etapas 0: Signos y síntomas inespecíficos sin evidencia de hueso necrótico

Etapas 1: Presencia de hueso necrótico, sin evidencia clínica de infección

Etapas 2: Hueso expuesto, necrótico, asociado a infección, dolor y eritema en la región con o sin supuración.

Estadio 3: Hueso expuesto y necrótico, con signos de infección y osteolisis extendida a estructuras como piso de fosas nasales y borde inferior mandibular, resultando en fracturas patológicas, fístula extraoral o comunicación bucosinusal.

2.3.2.1. Paciente en riesgo

No requiere tratamiento específico, debe informársele del riesgo de ONAB y aplicar todas las medidas preventivas correspondientes.

a. Paciente oncológico en tratamiento EV con BF: Primeros 3 meses de tratamiento

Pese a que la apoptosis osteoclástica no puede ser cuantificada directamente, una reducción temporal del marcador bioquímico de la reabsorción ósea llamado telopéptido Carboxyl-terminal del colágeno tipo I (CTx) estaría directamente relacionado con la disminución de su función. La máxima supresión de la reabsorción ósea ocurre aproximadamente a los tres meses de iniciación del BF (8).

Se podría decir que la dosis acumulada es un factor de riesgo y hasta el momento no se han publicado casos antes de 6 meses de la administración del fármaco; esto supondría que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento mantiene su capacidad de regeneración. Por tanto que no se contraindican los procedimientos invasivos necesarios durante los primeros 3 meses (38).

Cuando la condición sistémica hace imposible posponer el inicio del tratamiento con BF (7), se debe:

- ❖ Informar al paciente y su entorno sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal con relación al tratamiento.
- ❖ Realizar los procedimientos necesarios con una técnica quirúrgica atraumática y bajo profilaxis antibiótica.
- ❖ Evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos.
Las mismas medidas preventivas del apartado anterior

b. Durante el tratamiento EV (después de los primeros 3 meses del tratamiento)

- ❖ Evitar cualquier tipo de procedimiento invasivo.
- ❖ Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal. Considerar profilaxis antibiótica (9).
- ❖ Alivio de prótesis
- ❖ Controles periódicos, trimestrales o semestrales, reforzando motivación del paciente.

Después del tratamiento EV

- ❖ Limitar procedimientos invasivos durante un periodo de 10 años de la última administración del BF; es aún controvertida la persistencia de ácido zoledrónico en el tejido óseo hasta 12 años después.
- ❖ Motivar y mantener un riguroso control de la salud bucal del paciente.

c. Ácido zoledrónico anualmente para Osteoporosis.

A pesar de tratarse de una dosis sistémica las precauciones no difieren de los BF orales (7).

Este tratamiento, aprobado por FDA en agosto de 2007 para la osteoporosis mediante la administración consta de una dosis anual de ácido zoledrónico EV y ha probado ser eficaz en 3 años de tratamiento, los estudios sugieren un bajo riesgo de ONAB (38). Aún no se ha determinado cual sería el momento ideal para la realización de procedimientos invasivos de ser necesarios, deberá evaluarse la situación individual de cada paciente y la existencia de factores de riesgo.

d. Tratamiento con BF orales: menos de tres años de tratamiento VO y sin factores de riesgo

No se ha comprobado que constituya una contraindicación para ningún tratamiento quirúrgico y rehabilitador incluyendo la colocación de implantes.

En caso de ser necesario realizar un procedimiento invasivo, es importante obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, incluyendo el riesgo de ON de 1/10,000 y 1/100,000 (7).

Realizar periódicos exámenes clínicos y radiográficos, se debe fomentar al paciente el autoexamen y la consulta temprana ante cualquier síntoma, por más leve que parezca.

e. Tratamiento con BF orales: menos de tres años de tratamiento VO con factores de riesgo o más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo.

Si la condición sistémica lo permite, se aconseja la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses “*drug hollyday*” antes de la realización de cualquier tipo de cirugía bucal, hasta 21 días para la cicatrización, en el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses (38).

La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTX) que rinda valores superiores a 150 pg/MI se ha postulado como un parámetro de predictibilidad, sin necesidad de la suspensión de los BF (51).

Es mandatorio en todos los casos informar al paciente del riesgo de ONAB y controlar periódicamente su salud bucal.

2.3.2.2. Etapa 0

Signos y síntomas inespecíficos sin evidencia de hueso necrótico incluyendo:

- ❖ Odontalgia sin causa aparente
- ❖ Dolor sordo, urente en el cuerpo de la mandíbula que puede irradiarse hacia la región de ATM o al seno maxilar.
- ❖ Alteración neurosensorial
- ❖ Aflojamiento de las piezas dentarias no relacionada con enfermedad periodontal
- ❖ Fístula periapical no asociada con necrosis pulpar ni caries.
- ❖ Radiográficamente, pueden existir cambios en el patrón óseo trabecular, persistencia de alveolo post exodoncia, engrosamiento del ligamento periodontal y lámina dura, y estrechez del conducto dentario inferior o engrosamiento de las paredes sinusales.

El tratamiento en esta etapa será sintomático, administrando analgésicos para el dolor y antibióticos cuando estén indicados. El manejo de los factores locales, como caries y enfermedad periodontal debe ser conservador.

2.3.2.3. Etapa 1: Exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección

- ❖ Registro fotográfico y/o modelos de estudio para cuantificación del grado de exposición.
- ❖ Uso tópico de digluconato de clorhexidina al 0,12% cada 12 horas.
- ❖ Control evolutivo a los 15 días:
 - Estable o favorable: Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - Desfavorable: Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de etapa 2.
- ❖ Control evolutivo al mes:
 - Mejoría o resolución: Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de etapa 2.

2.3.2.4. Etapa 2: Exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección.

- 1) Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
- 2) Clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas
- 3) Cultivo y antibiograma: la mayoría de los MO aislados suelen ser sensibles a los betalactámicos, quinolonas, metronidazol, clinamicina, doxiciclina y eritromicina.
- 4) Antibioterapia oral empírica (9):
 - ❖ Primera elección: Amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 12 horas, durante 15 días.
 - ❖ Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mg. Cada 24 horas, durante 15 días.
 - ❖ En casos refractarios pueden instaurarse terapias combinadas.
- 5) Control evolutivo a los 15 días:
 - ❖ Reducción de la exposición, desaparición o mejoría del dolor: pasar a tratamiento de etapa 1.

- ❖ Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días. Solicitar TC

6) Control evolutivo al mes:

- ❖ Desaparición de los síntomas: pasar a tratamiento de etapa 1. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
- ❖ Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para la etapa 3.

2.3.2.5. Etapa 3: Exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación.

1) Antibioterapia y aplicación local de digluconato de clorhexidina al 0,12%.

2) Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo, está indicada la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre primario del defecto.

3) Control evolutivo a los 15 días:

- ❖ Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Control a los 15 días.
- ❖ Evolución desfavorable: Mantener antibioterapia, enjuagues y antiinflamatorios durante 15 días.

4) Control evolutivo al mes:

- ❖ Evolución favorable: Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.
- ❖ Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.

5) En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:

- ❖ Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos)
- ❖ Fístula extra oral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan irritación mucosa. Se procurará el cierre por primera sin mayor decolado mucoperióstico.
- ❖ Soporte de antibioterapia, oxigenoterapia hiperbárica u ozonoterapia han sido descritas como coadyuvantes (52) (53).

2.3.3. Rehabilitación Protésica

Los dientes, desde un punto de vista funcional, constituyen una unidad de trabajo que forman parte del aparato estomatognático; por tanto el edentulismo constituye una deficiencia orgánica que en función de sus variables cuantitativas y cualitativas produce una disfunción del aparato en su conjunto (54).

La rehabilitación dentaria, por tanto, tiene su justificación en la función orgánica como deglución y fonación, y morfología; en consecuencia la estética, que a su vez, responde a un requerimiento subjetivo: una mejor relación con las demás personas y al aumento de la propia autoestima bajo la consideración de un concepto ideal de belleza, considerándose una función cultural y social dependiente de la vida del paciente, razón por la cual, influye en el aspecto psicológico que el profesional no puede ignorar.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, será necesario evaluar el tipo de prótesis presentará mayores ventajas funcionales y mejor pronóstico, con el menos costo para el paciente tanto biológica como socioeconómicamente.

Partiendo de la base de pacientes irradiados en el sector maxilofacial, se debe tomar en cuenta que los tejidos blandos y la mucosa se encuentran en un estado de inflamación crónica, hipoxia, mucositis y xerostomía, con menor resistencia a traumas protésicos que producen las prótesis removibles y por otro lado que la rehabilitación fija presenta la desventaja de dificultar la higiene, lo cual implica mayor riesgo a una inflamación crónica y compromiso de la integridad de la mucosa (54).

En casos de resecciones, la prótesis removible garantiza, por una parte, una mayor posibilidad de control de los tejidos por parte del odontólogo y facilita la higiene del paciente; sin embargo, el contacto con los tejidos blandos que provoca un requerimiento mecánico crónico, podría predisponer a irritación local y posibles decúbitos. Por tanto, no existe una norma, sino la selección en función a las características y necesidades individuales de cada paciente.

2.3.3.1. Implantes Osteointegrados

Con el advenimiento de los implantes osteointegrados IOI, las posibilidades terapéuticas para la reposición de piezas dentarias han aumentado exponencialmente, obteniéndose

resultados mejores que con otras alternativas protéticas y con mejor pronóstico a largo plazo.

El fundamento de los implantes es la osteointegración que se define como la conexión directa estructural y funcional entre el hueso vivo y la superficie del implante sometido a una carga; por ello, depende en gran medida de la cicatrización de los tejidos, de la capacidad de reparación y remodelación de los mismos (54). Cuando no se logra dicha osteointegración, se produce una interfase de tejido fibroso cuya posterior inflamación deriva en una situación denominada periimplantitis cuyo desenlace es la pérdida del implante. Antes de los reportes de ONAB, se realizaron estudios, con objeto de prevenir la osteólisis periimplantaria utilizando BF: uno de ellos, mediante recubrimiento del implante con una asociación de fosfato de calcio y BF de forma que el hueso en contacto sea la única región esquelética expuesta a la droga (55), sobre la hipótesis de que son las partículas derivadas del implante las iniciadoras de una respuesta inflamatoria mediada por macrófagos residentes, activación de osteoclastos y resorción ósea en la interfase implante-hueso.

Actualmente existe controversia con respecto a la colocación de IOI en pacientes tratados con BF. Una revisión sistemática que incluía modelos experimentales y estudios en humanos reportó que 20% del total no presentaban diferencias significativas en IOI con o sin BF; 15 reportes en animales que referían mejor osteointegración bajo efectos de BF, el 60% con uso de alendronato, aplicación local en un tercio de los estudios. En estos pacientes se colocaron un total de 44 implantes dentales; 26 recibían BF por menos de 3 años, 7 (26,9%) presentaron ONAB con pérdida de seis implantes (cinco en la mandíbula); de los otros 18, 14 (77,8%) padecieron ONAB con pérdida de cuatro implantes en la mandíbula (56).

Hasta el momento no existe evidencia que demuestre la influencia de BF en el grado de eficacia de los IOI en pacientes tratadas por osteoporosis; los resultados de varios estudios indican que los valores que reflejan el fracaso de los implantes dentales no están correlacionados a la edad ni al sexo y que la Osteoporosis no es un factor de riesgo para la colocación de IOI; tampoco lo es la terapia de reemplazo hormonal (57).

Los lineamientos actuales postulan que la colocación de IOI está contraindicada en pacientes oncológicos bajo tratamiento con BF sistémicos; en cuanto a los BF orales, el riesgo de ONAB se incrementa a partir de los tres años, existiendo diversos estudios que lo sustentan (56); presentándose tres situaciones que influyen en la toma de decisión (35):

- ❖ Paciente tratado por menos de tres años, sin riesgo clínico: no existe contraindicación
- ❖ Paciente tratado por menos de tres años, bajo tratamiento simultáneo con corticoides se recomienda la supresión “*drug holiday*” por 3 meses antes de la colocación de IOI y no administrar hasta la regeneración ósea completa.
- ❖ Paciente tratado por más de tres años: es posible colocar IOI, bajo el mismo algoritmo. En éste último grupo de pacientes puede ser útil como marcador el análisis del telopéptido C-terminal del colágeno (CTx) en ayunas, siendo mínimo el riesgo cuando se halle por encima de 150 mg/dL (51), dicho examen no es de fácil acceso y ha sido controversial y refutado por la ASBMR mediante una carta al editor, por tomar como muestra 30 pacientes, por lo que no se le confiere aún validez externa.

2.3.4. Cirugía resectiva/reconstructiva

Algunos autores (58), (59) optan, independientemente del grado de exposición, por la resección hasta lograr cierre por primera intención de acuerdo a disponibilidad de tejidos blandos.

En vista de la imposibilidad de lograr un margen quirúrgico con hueso sangrante y viable, resulta más sensato realizar resecciones pequeñas, eliminando sectores filosos o puntiagudos, regularizando el tejido óseo expuesto en sesiones sucesivas, reservando los tratamientos más agresivos para pacientes sintomáticos en un estado 2 o 3 (34) o para lesiones tan pequeñas que se espere encontrar hueso sano luego de la remoción y que se pueda cerrar por primera intención (32), (46).

Según un estudio en que se realizó resección en 95 sitios de ONAB en 74 pacientes, 87 (91,6%) cicatrizaron aceptablemente, de 27 sitios en relación con BF orales, 26 (96,3%) y 61 de 68 bajo tratamiento EV (89%). La resección en el maxilar superior dio resultados aceptables en todos los casos, siguiendo un curso variable en la mandíbula, pudiendo considerarse como una alternativa de tratamiento, 6 de los 8 casos refractarios fueron posteriores a resección marginal se resolvieron con una nueva resección segmentaria (59).

En cuanto a la reconstrucción de los defectos producidos por la ONAB, es importante un completo entendimiento de la fisiopatología de la lesión, lo cual determinará el tipo de maniobras a realizarse. Para los defectos producidos por la terapia EV la mayoría de las resecciones deben ser reconstruidas inmediatamente mediante placas de titanio, en ausencia de infección y con suficiente tejido blando presente. Para defectos similares con

infección secundaria significativa se deberá diferir el tratamiento hasta que la misma esté controlada.

Ante la pérdida importante de tejido blando, es una opción el uso de colgajos miocutaneos. No se considera de elección el uso de injertos óseos. Sin embargo en casos selectos de pacientes con defectos de continuidad se ha utilizado exitosamente hueso esponjoso con plasma rico en plaquetas. Las resecciones maxilares son reconstruidas con obturadores protéticos (34).

Los BF orales no suelen producir defectos importantes y la suspensión de la terapia puede, en muchos casos revertir el cuadro.

2.3.5. Medidas complementarias

2.3.5.1. Interrupción del tratamiento

En lo que respecta a los pacientes oncológicos, la evaluación riesgo/beneficio debe estar a cargo del médico oncólogo tratante, en consenso con el cirujano maxilofacial, considerando que dichos pacientes se benefician en gran medida de los efectos terapéuticos de los BF parenterales; por otro lado, su prolongada vida media (aproximadamente 10 años para el ácido zolendrónico) en el hueso y ausencia de beneficios de su discontinuación sobre la ON, a corto plazo no justificaría una interrupción en el tratamiento (8).

No obstante, si la condición sistémica lo permite, la suspensión definitiva podría ser beneficiosa para la estabilización del hueso expuesto, disminución de los síntomas y reducción del riesgo de desarrollar nuevos sitios (38).

En cuanto a los BF orales, la discontinuación de BF durante 4 a 9 meses se ha asociado con una mejoría clínica importante (51), resultado en formación de secuestros y una respuesta óptima a la *toilette* quirúrgica. La decisión deberá ser tomada por el médico tratante con el consentimiento del paciente.

Actualmente se sabe que la discontinuación de alendronato luego de 5 años muestra un descenso moderado de la DMO y CTx sin conllevar un incremento importante en el riesgo de fracturas (60) por lo que, se podría sugerir al médico tratante su suspensión.

2.3.5.2. Terapia por Oxígeno Hiperbárico

El uso terapéutico de la Oxigenación Hiperbárica (OHB) se basa en un incremento de la capacidad de difusión y tensión del oxígeno en los líquidos corporales, fundamentalmente en el plasma sanguíneo, al respirar oxígeno puro en condiciones de presión ambiental elevada. Esta acción genera toda una serie de efectos físicos y fisiológicos beneficiosos, de gran aplicación en un número cada vez mayor de enfermedades por no ser invasiva ni dolorosa, mejorando el proceso natural de cicatrización del cuerpo, razón por la cual se ha propuesto su uso terapéutico en pacientes con ONAB.

Efectos Tisulares Celulares y Bioquímicos del OHB (61):

- ❖ Estimulación de angiogénesis a través de la inhibición de la adhesión de neutrófilos a las paredes vasculares del tejido isquémico; ésta se desarrolla en forma centrípeta y es eficaz hasta en tejido irradiado.
- ❖ Promoción de la migración y la producción de colágeno (hidroxilación de prolina y lisina), y consiguiente estimulación fibroblástica.
- ❖ Vasoconstricción modulada: lo que reduce el edema y mejora la microcirculación sin afectar la oxigenación del tejido.
- ❖ Modulación de citoquinas: disminuye las interleuquinas IL-1, IL-6 e IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa).
- ❖ Favorece actividad de osteoblastos y osteoclastos promoviendo la remodelación ósea
- ❖ Efectos antimicrobianos: efecto directo bactericida, e indirecto restaurando la acción de los neutrófilos sobre las bacterias en tejidos previamente hipóxicos y potenciando la acción de aminoglicósidos, sulfas y anfotericina B (que requieren transporte activo dependiente de oxígeno).
- ❖ Inhibición de producción de toxinas: previene la formación de la toxina alfa-leucitinas de clostridium.
- ❖ Efectos hemorreológicos: aumenta la plasticidad del eritrocito, presenta un efecto sinérgico con la pentoxifilina.

Se emplea OHB para el tratamiento de ciertas infecciones: miositis y mionecrosis clostrídica (gangrena gaseosa), fascitis necrosante aguda, lepra, micosis refractaria, osteomielitis refractaria, infecciones necrosantes de tejidos blandos, así como en cirugía plástica y reconstructiva mejorando sobrevivencia de injertos y colgajos.

Se ha usado exitosamente para el tratamiento de osteorradionecrosis (33) y como coadyuvante en el tratamiento de algunas osteomielitis crónicas refractarias.

La mayoría de los tratamientos son dados a presiones entre 1.5 y 2.5 atm y su duración usualmente es de 45 minutos. Sin embargo el protocolo varía dependiendo de la situación del paciente, se trabaja con protocolos personalizados. (53)

El tratamiento de OHB para ORN fue descrita como la utilización de 100% de oxígeno a través de una mascarilla otro dispositivo similar, con el paciente en una cámara hiperbárica monoplaza o mayor, a 2,4 atmósferas de presión. Cada sesión de 90 minutos de duración y el tratamiento 5 días a la semana por 30, 60 o más sesiones. Al menos 10 sesiones serían realizadas antes de cualquier procedimiento quirúrgico y por lo menos 20 posteriores al mismo (54). Para aquellos pacientes que no evolucionan favorablemente luego del tratamiento inicial, se realiza la secuestrectomía alveolar y el cierre primario de la herida seguido de sesiones adicionales.

La efectividad del OHB no está aún determinada con claridad. Según algunos autores la terapia con OHB no había dado resultados satisfactorios (32); no obstante, a partir del 2006 se han emprendido ensayos clínicos para establecer la eficacia en el tratamiento de los pacientes con ONAB, cuyos resultados preliminares han sido alentadores (31).

2.3.5.3. Tratamiento con Láser

Desde la introducción del láser (acrónimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, que significa amplificación de luz por emisión estimulada de radiación) en el tratamiento de las enfermedades bucales ha habido un avance considerable en la tecnología. Como resultado, numerosos sistemas laser están disponibles hoy en día. La FDA ha aprobado el laser Neodimio: Ytrio-Aluminio;Garnet (Nd:YAG), dióxido de carbono y el diodo semiconductor, el láser Erbio:YAG fue aprobado en 1997 para el tratamiento de los tejidos dentarios y posteriormente en el uso de tejidos periodontales.

Existe poca información en cuanto a la utilización de láser Er:YAG para tratamiento de ONAB. Un reporte de 91 pacientes con un total de 115 sitios de ON se dividió en 4 grupos: 1) 13 tratados con amoxicilina 3 gr/día y metronidazol 500 mg/día por 2 semanas mínimo; 2) 17 con ciclos de láser Nd:YAG una vez a la semana por 2 meses; 3)13 fueron sometidos a resección y 4) 12 fueron tratados mediante láser Er:YAG en asociación con Nd:YAG. El grupo 4) obtuvo mejoría en el todos los casos con un 87% de cicatrización mucosa durante una media de 13 meses de seguimiento, un resultado significativo en comparación con los otros

grupos. Gracias a la gran afinidad de esta longitud de onda al agua y la hidroxiapatita, tanto el hueso como los tejidos blandos pueden ser fácilmente tratados, el hueso necrótico es vaporizado por completo. Adicionalmente tiene un efecto bactericida y de bioestimulación pudiendo promover la cicatrización (62).

2.3.5.4. Ozonoterapia

El ozono (O_3) es una forma alotrópica triatómica del oxígeno que ejerce un incremento del metabolismo del oxígeno en órganos y sistemas con hipoxia e isquemia, simultáneamente tiene efecto bactericida, fungicida y virucida lo que permite aseptizar el área. De igual modo incrementa la respuesta inmune y la perfusión sanguínea, lo cual justifica el actual interés en su aplicación en medicina y odontología, por ejemplo para el tratamiento de alveolitis (63).

En condiciones normales el O_3 es un gas muy inestable, debido a su alto nivel de energía, por eso para su manejo y administración necesita de generadores especialmente diseñados. La aplicación del O_3 con fines terapéuticos se utiliza desde la primera guerra mundial.

La vida media del O_3 , es muy breve, por este motivo sus efectos beneficiosos se deben a metabolitos que provienen de la lisis de ácidos grasos insaturados. Estos metabolitos son hidrofílicos y de muy bajo peso molecular, por lo que penetran con gran facilidad por las membranas celulares.

Se ha propuesto la aplicación de O_3 una semana antes y una después de cualquier procedimiento quirúrgico en pacientes con ONAB, en una dosis diaria de 0,8 mg/l. Los resultados de los estudios realizados en Italia (52) en 45 pacientes muestran una remisión completa en 60% de los casos y una mejoría parcial en 40%. Sin embargo, la ozonoterapia no excluiría el uso de ATB, sino que actuaría como coadyuvante controlando la infección (11).

3. CASOS CLÍNICOS

3.1. Beatriz R.

Paciente de sexo femenino de 52 años de edad, fumadora de 5 cigarrillos/día durante 25 años, con antecedente de osteoporosis desde los 30 años, bajo tratamiento con bifosfonatos desde 1997 (risendronato diarios y luego alendronato semanal a partir del año 2000).

Es derivada por alveolitis de molar inferior izquierdo de siete meses de evolución, que no respondió al tratamiento analgésico ni antibiótico previo.

Clínicamente, portadora de prótesis removible de Cr-Co inferior desadaptada, en reborde mandibular posterior zona de 3.7 se observa ulceración con exposición ósea de 5 mm de diámetro (figura 7).

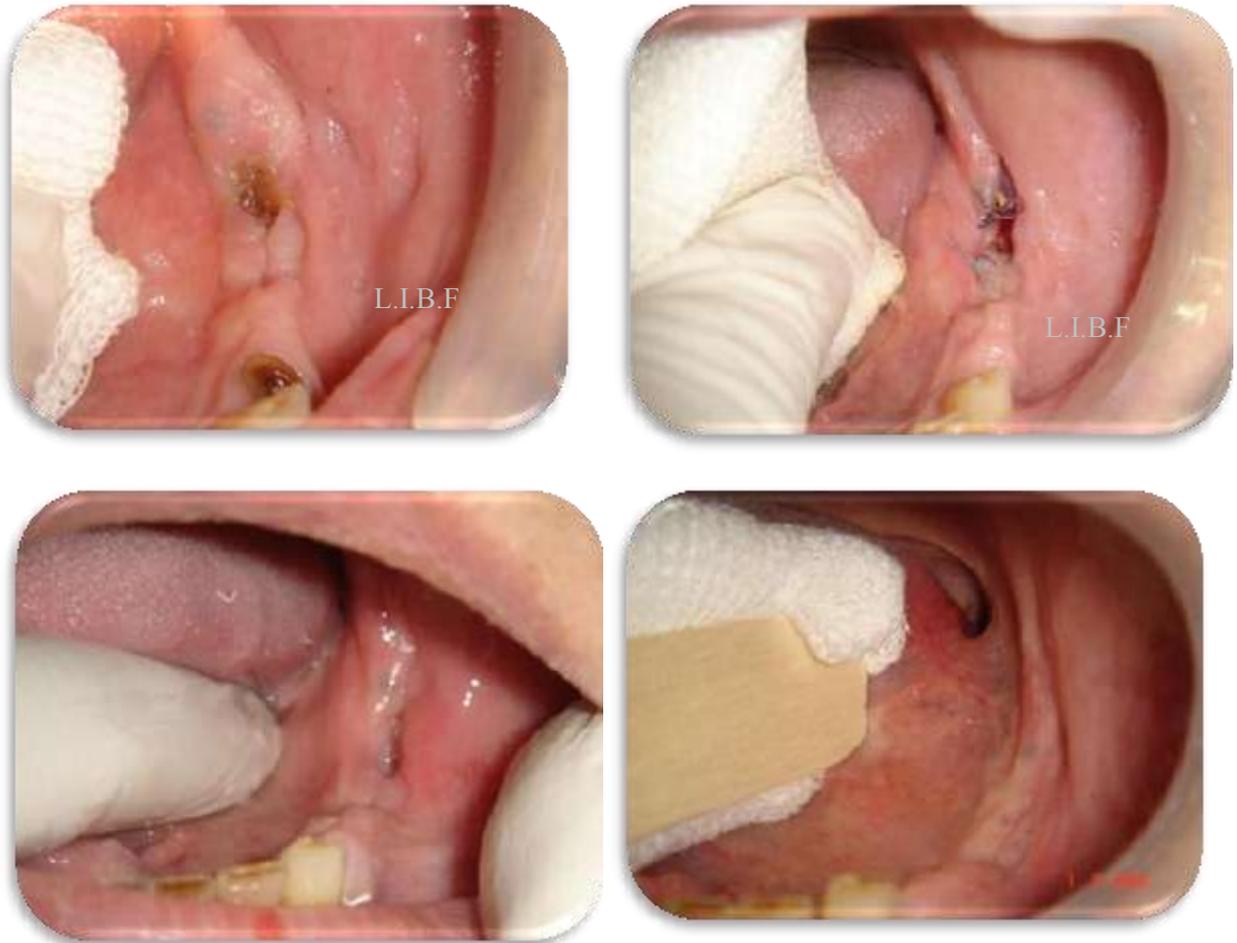


Figura 7. Secuencia de tratamiento osteonecrosis asociada a BF orales

Radiográficamente imagen osteolítica en zona de 3.7 (Figura 8), imagen mixta circundante, insinuando zonas de esclerosis ósea.

La paciente había consultado con un homeópata, quien indicó suspender toda medicación (incluyendo el alendronato, desconociendo que era la causa del problema), paralelamente se realizó el curetaje del alveolo, lavado con clorhexidina y rifosina cerrando los bordes de la mucosa para favorecer una cicatrización por primera.

La herida evoluciona favorablemente, al igual que exodoncia de restos radiculares 3.4 y 4.4 y de 3.8 retenido, que se realiza en un lapso de 6 semanas.

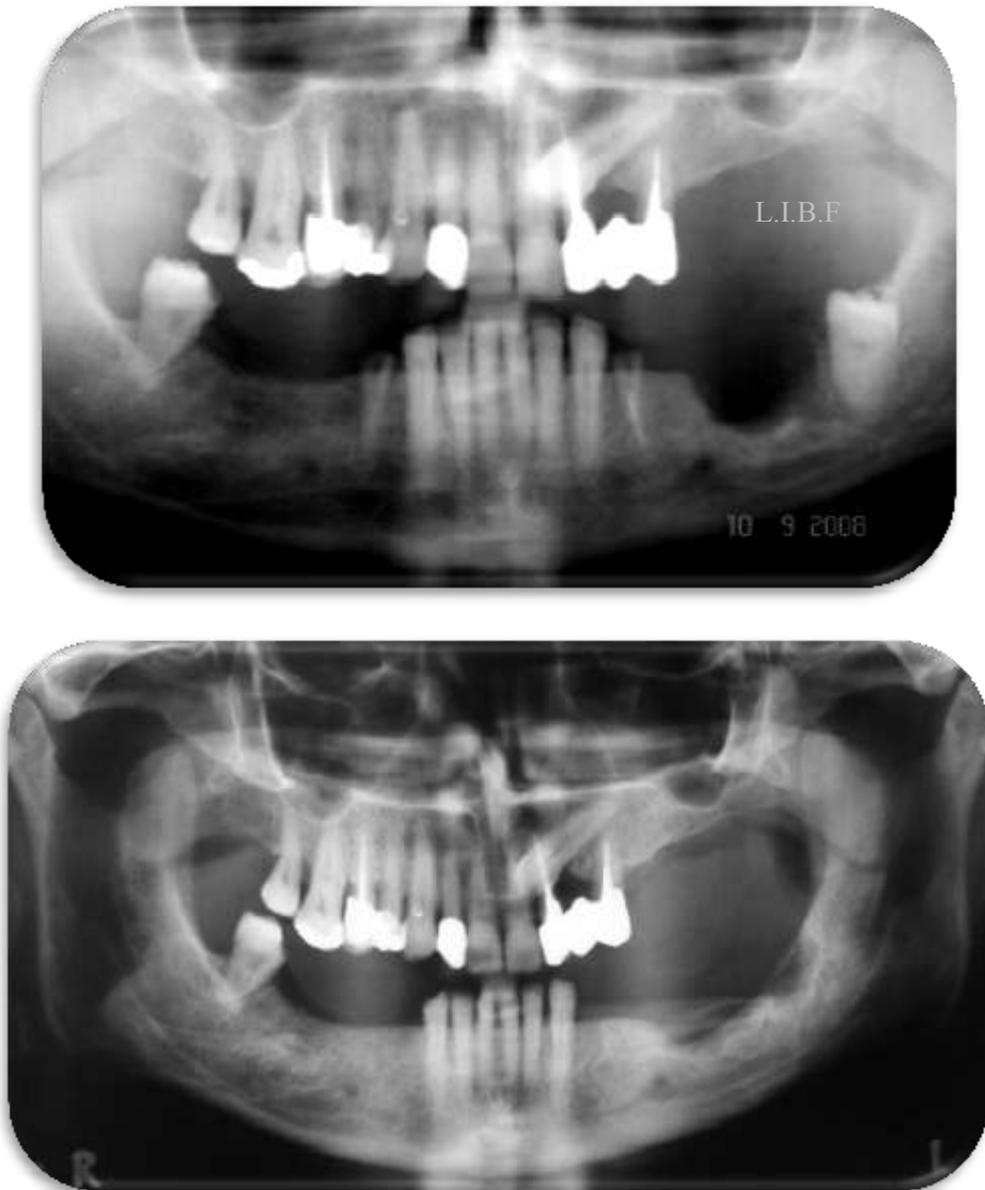


Figura 8. Radiografía panorámica preoperatoria y de control 1 año después de la exodoncia.

Seis meses después consulta por dolor en hemicara derecha que se irradia al oído clínicamente sobre reborde residual izquierdo altura PM se observa secuestro óseo de 0,5 cm que se elimina con pinza de algodón, fondo sangrante.

El estudio anatomopatológico da como resultado trabéculas óseas necróticas con infiltrado inflamatorio leucocitario adyacente a las mismas. A pesar de hallarse totalmente epitelizado el dolor persiste y no cede ante tratamiento con AINEs.

3.2. Gladys C.

Paciente de 49 años, fumadora de 10 cigarrillos al día por 30 años, con antecedente de cistectomía de ovario a los 20 años de edad, cáncer de mama operada en 1994 (mastectomía) y por recidiva local en 1998, luego radioterapia y hormonoterapia. En el 2000 metástasis ósea lumbar continúa hormonoterapia, inicia radioterapia regional y alendronato (70 mg/semana VO).

En agosto de 2008 acude al servicio de estomatología derivada por su oncólogo, relatando que en julio de 2007 se le realizó perno y corona en 1.6 que se infectó y se realizó posteriormente su exodoncia, luego “salió un hueso” que se expuso en cada intento de cubrir la lesión, haciéndose más y más amplio, refiere estar medicada con amoxicilina-clavulánico 500 mg durante meses.

Clínicamente presenta exposición ósea de 30 mm sobre reborde maxilar extendiéndose hacia el paladar, el hueso expuesto se observaba amarillento, de aspecto necrótico, sin supuración e indoloro a la exploración (Figura 9).

En septiembre de 2008 se realiza resección, curetaje de hueso palatino de 1.3 a 1.7 y cobertura mediante colgajo de mucosa yugal y palatina. Luego de un mes persiste hueso expuesto en zona distal a canino probablemente por dehiscencia de la sutura.



Figura 9: Hueso expuesto de aspecto necrótico



Figura 10: Radiografía panorámica



Figura 11: Control postoperatorio, a las 4 semanas y 10 meses.

El resultado del estudio anatomopatológico revela hueso cortical con trabéculas óseas ensanchadas pagetoides y escasa médula. Estudio bacteriológico reportan estreptococos viridans y actinomices. Se interconsulta con infectólogo quien indica claritromicina.

Hasta la fecha se han realizado controles mensuales, regularización ósea mediante gubias y limas en cuatro ocasiones. Clínicamente estable (figura 11).

La paciente continúa bajo terapia antibiótica por indicación del infectólogo y realizando buches con colutorio de digluconato de clorhexidina 0,12% dos veces por día.

3.3. Caso 1: Martha B.

Paciente de 69 años de edad, diagnosticada previamente de Cáncer de mama y sometida a mastectomía en julio de 2000 y nuevamente en 2005 por recidiva asociada a quimioterapia y radioterapia. Debido a la progresión metastásica del carcinoma de mama, se inició el tratamiento con pamidronato que posteriormente se reemplazó por ácido zolendrónico.

En marzo de 2008 la paciente es remitida al Servicio de Estomatología del Hospital Municipal de Oncología Marie Curie por parte de su odontólogo por sensación de ardor y dolor gingival difuso del maxilar superior de 4 meses de evolución, con diagnóstico de periodontitis. Como antecedente odontológico enfermedad periodontal y exodoncias de 1.1, 2.1, 1.5 y 1.6 seis meses antes.

Al examen clínico se evidencia tumor granulomatoso con drenaje purulento, alveolar superior derecho zona molar derecha e incisiva (figura 12). Radiográficamente se observan engrosamiento de las corticales y persistencia de cortical alveolar residual (figuras 13 y 14).

Se realiza biopsia para descartar metástasis, curetaje, colocación de gasa yodoformada y tratamiento antibiótico. El estudio anatomopatológico dio como resultado tejido de granulación con intenso infiltrado linfoplasmocitario con cambios regenerativos epiteliales y fragmentos óseos en necrobiosis con colonias de gérmenes y presencia de infiltrado linfoplasmocitario.

El curetaje y aplicación de gasa yodoformada eliminó el tejido de granulación, sin embargo no se produjo una cicatrización por segunda intención. En los subsiguientes controles no se advirtieron cambios, hasta la recurrencia de la supuración en octubre de 2008 (figura 15) indicándose amoxicilina 875 mg y ácido clavulánico 125 mg.



Figura 12: Aspecto clínico de los rebordes alveolares, tejido de aspecto granulomatoso con débito purulento en zona de 1.1 y 2.1

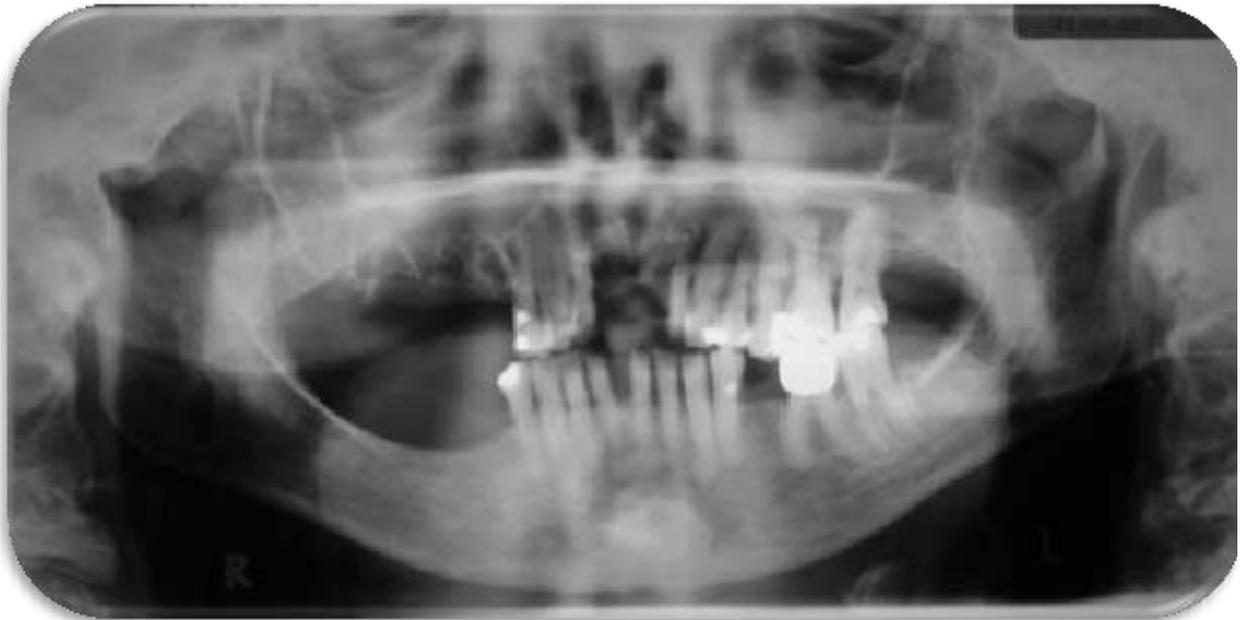


Figura 13: Radiografía panorámica. Se observa persistencia de corticales alveolares por más de 5 meses, y engrosamiento de lámina dura.

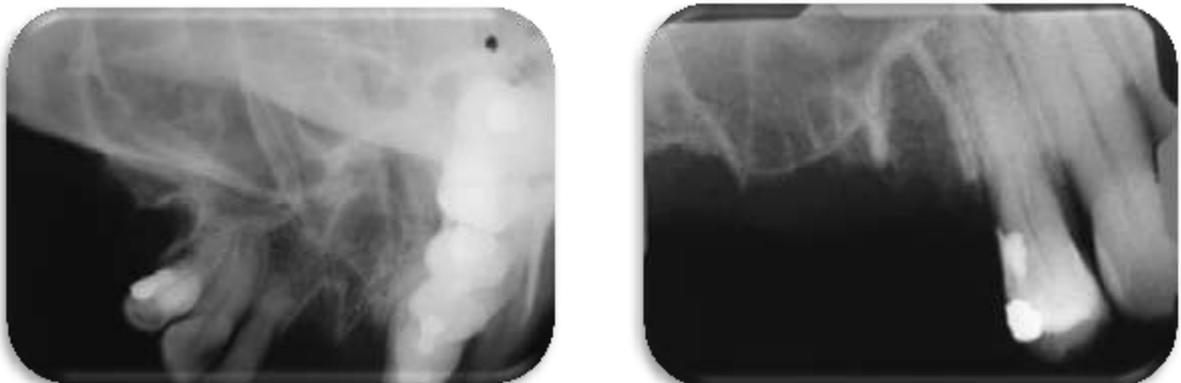


Figura 14: Periapicales, se observa persistencia de corticales, engrosamiento de lámina dura.



Figura 15: Recurrencia de supuración. Hueso necrótico se hace evidente



Figura 16: Ocho meses después se logra controlar la supuración, continúa con antisépticos locales.



Figura 17: A 16 meses de las exodoncias, las corticales alveolares persisten

Se realiza exodoncia 2.2 y 1.2 bajo profilaxis antibiótica, con técnica mínimamente traumática y cierre por primera intención. Evoluciona lenta, pero favorablemente, tras controles quincenales, persiste exposición sector 1.1 y 2.1 y supuración del sector postero superior derecho tratado con amoxicilina-clavulánico (figura 16).

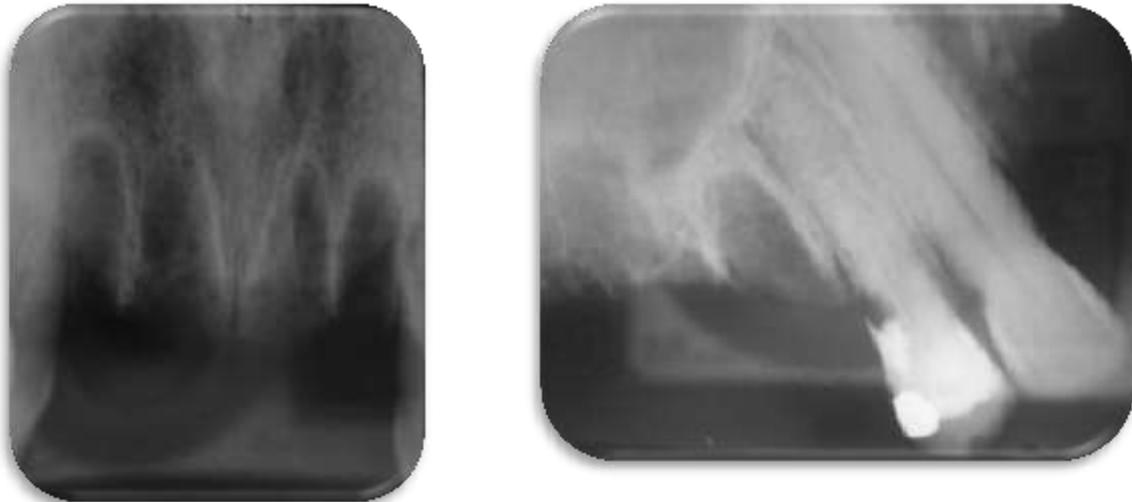


Figura 18: Alveolos 1.1; 2.1 y 2.2;1.2 a 16 y 6 meses post exodoncia, respectivamente (izquierda); persistencia cortical con engrosamiento lámina dura..

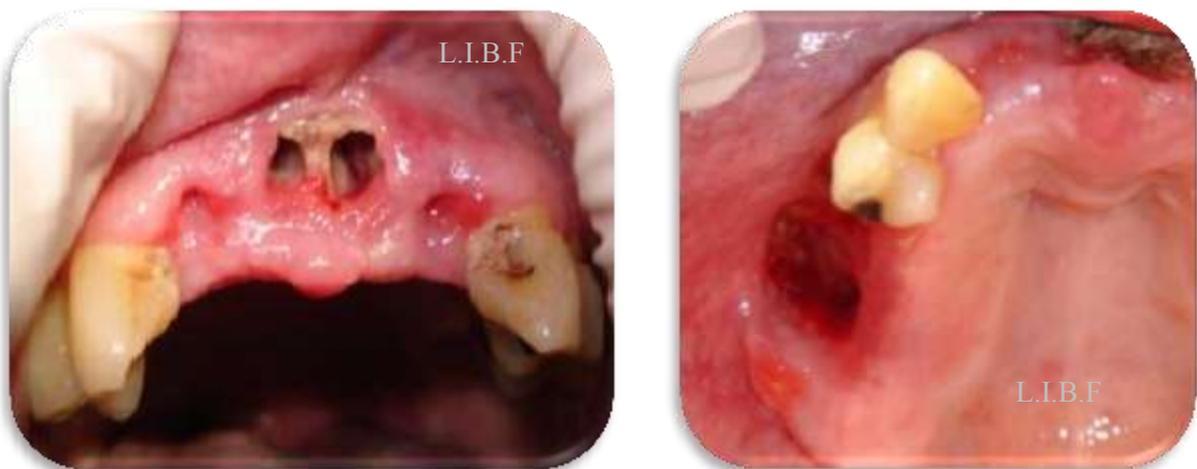


Figura 19. Control 2 meses luego de realizar regularización ósea, buena respuesta de los tejidos blandos.

En abril de 2009 se realiza regularización ósea superficial, alivio de prótesis e inicia topicaciones con clorhexidina gel 2%. Resultado de estudio anatomopatológico: Trabéculas óseas disgregadas, tejido óseo con necrosis y colonias de gérmenes.

Los estudios radiográficos de control (figuras 17 y 18) no presentan diferencias significativas con respecto a los primeros.

La paciente continúa controles mensuales y a la fecha se encuentra clínicamente estable, sin dolor ni supuración (figura 19).

3.4. Idalina R.

Paciente de 59 años de edad, diagnosticada previamente de Cáncer de mama extirpado quirúrgicamente el 2004; en agosto de 2006 se detecta metástasis ósea y se deriva a su odontólogo para preparación de la boca; El mismo realizó exodoncias múltiples antes de comenzar con el tratamiento de ácido zolendrónico (desde julio de 2007 a la fecha). A principios de 2008 se realiza exodoncia de 1.3 con cierre primario sin complicaciones.

En abril de 2008 fue remitida a Hospital de Oncología por parte de su odontólogo al presentar exposición ósea mandibular “espontánea” de 2 meses de evolución, junto con dolor urente difuso e irradiado de ambos maxilares, que comenzó desde la instalación de prótesis completa superior y PPR de cromo-cobalto inferior (cuatro meses antes de consultar con el servicio).

Clínicamente, se constata aumento de volumen en fondo de surco vestibular derecho (altura de premolares), hueso expuesto en cara lingual misma zona y en lado opuesto (3mm por 1mm y 4 x 1 respectivamente). Lado izquierdo con aparente supuración. En la radiografía panorámica no se observan focos osteolíticos, ligero aumento de la densidad cortical de los alveolos y de los conductos dentarios inferiores bilateralmente (figura 20).

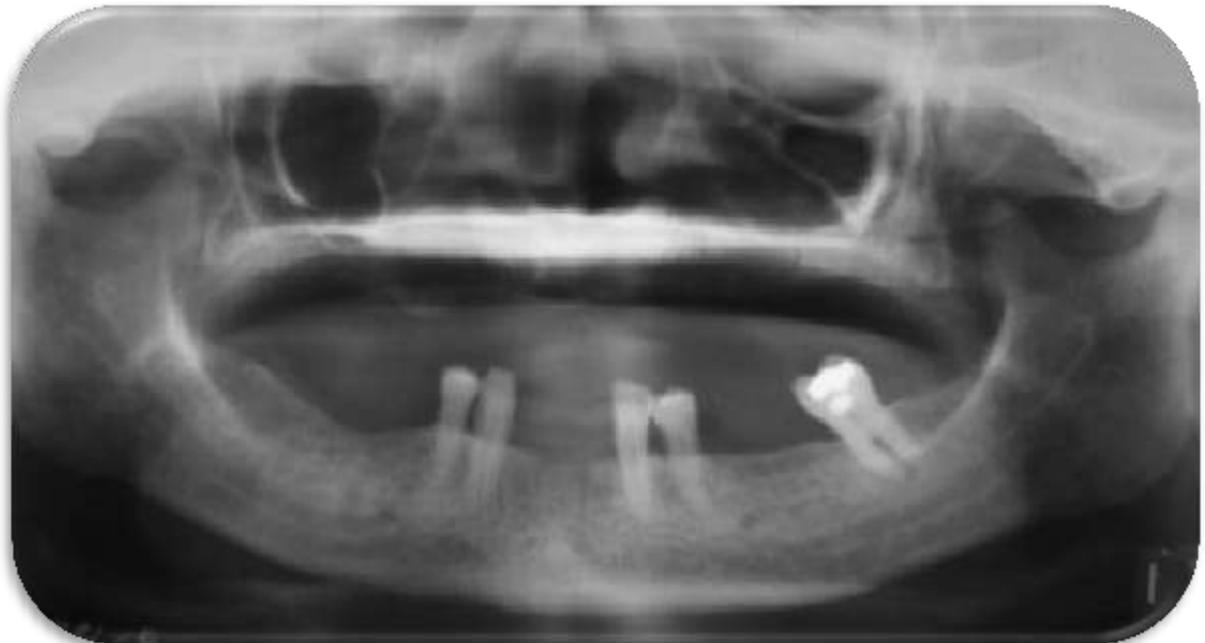


Figura 20: Radiografía panorámica



Figura 21: Los focos detectados a la inspección clínica se marcan y se alivia todo causante de trauma, en ambas prótesis así como cúspide del canino.

Se tomaron medidas conservadoras, alivio de prótesis (figura 21), antibioterapia (amoxicilina-clavulánico 500 mg c/8hs) y aplicación tópica (spray) de clorhexidina 0,12%, con mejoría del cuadro, a la semana presenta menor dolor y sin supuración.

Seguimiento: semanal durante un mes, luego bimensuales o por requerimiento específico de la paciente.

3.5. Calcagnini Delia

Paciente de sexo femenino de 56 años de edad. Diagnosticada Ca de mama en 2004

Medicada con pamidronato por metástasis ósea.

Antecedente exodoncias realizadas hace un año, radiográficamente persistencia de alveolos dentarios.

Prótesis completa superior e inferior desadaptada, refiere que casi no las usa. Clínicamente cinco sitios de hueso expuesto menor a 3 mm de diámetro asintomático sobre ambos rebordes.

Se indica clorhexidina 0,12% (LA PACIENTE NO RETORNA A CONTROLES, NO SE TOMA FOTOGRAFÍAS)

3.6. Pompeya P.

Paciente femenina 74 años de edad con antecedente de osteoporosis diagnosticada a los 53 años, tratada hace aproximadamente 10 años con alendronato 1 comprimido al mes "femorel".

Consulta en fecha 31 de julio de 2009 presentando dolor urente, difuso, irradiado hemimaxilar derecho, que no responde a tratamiento con AINEs.

A la exploración se evidencia ulceración de la mucosa en zona de 1.4 menor a 2 mm de diámetro. Prótesis completa superior produce decúbito en dicha zona, se alivia y pule prótesis superior y PPR cr-co inferior se alivia en flanco lingual derecho.

Se indica buches con clorhexidina 0,12% y se solicita radiografía panorámica

Control a las 3 semanas no presenta exposición ósea.

4. CONCLUSIONES

La Osteonecrosis ha sido asociada en los últimos años al uso prolongado de bifosfonatos. Pese a su reciente aparición en la bibliografía científica, la ONAB ha sido punto de interés común para cirujanos bucomaxilofaciales, médicos oncólogos, clínicos y por supuesto para los laboratorios que comercializan los bifosfonatos.

Siendo un efecto secundario que no fue descubierto sino hasta años después de su comercialización, aún sigue siendo discutida su etiología, dado que hasta el momento no se ha establecido claramente si fisiopatología.

Al no ser comprendida del todo, tampoco se pueden establecer tratamientos efectivos una vez establecida la lesión, por ello se hace énfasis en la prevención de las complicaciones desde cada uno de los aspectos de interés que en su complejidad posee.

Esta situación demanda conocer sobre las medidas preventivas recomendadas para aquellos pacientes que serán sometidos a tratamientos odontológicos y que iniciarán o están en tratamiento con bifosfonatos, debiendo existir una estrecha colaboración con el médico tratante; lo cual permitirá decidir no solamente la oportunidad en la ejecución de ciertos procedimientos odontológicos, sino también evaluar la continuidad, intermitencia o interrupción de la administración.

Cada paciente debe ser evaluado en forma individualizada, con la intención de agrupar la mayor cantidad de datos útiles para la toma de decisión confeccionamos una ficha; la cual puede ser de utilidad para sistematizar la estadificación, sin embargo, de nada sirve si no se complementa con la historia clínica general del paciente y un examen bucal minucioso.

Tratar de obtener el mejor resultado con la menor cantidad de cirugía, debe ser una premisa, por tanto, y dada la conducta impredecible de los tejidos afectados por BF, se obtará por limitar las maniobras invasivas y de ser absolutamente necesarias se tomarán todos los recaudos según el caso.

¿Suspender la medicación? Los bifosfonatos EV, por su prolongada vida media en el tejido óseo y dadas sus indicaciones en oncología, en que el riesgo no es equiparable con el potencial beneficio; su administración es necesaria, y no se considera que interrumpir el tratamiento pueda beneficiar de alguna manera al paciente.

En el caso de los BF orales, la alternativa de realizar una pausa durante 3 meses antes de cualquier procedimiento invasivo y hasta finalizar la cicatrización ha dado buenos resultados. Actualmente se considera que es seguro interrumpir la administración de los bifosfonatos orales luego de un lapso mayor a 5 años, lo cual mejora la condición bucal sin aumentar significativamente el riesgo de fracturas.

Tratamientos quirúrgicos vs. Conservadores, terapias con oxígeno ya sea mediante cámara hiperbárica u ozonoterapia, técnicas láser, etc. ninguna hasta el momento consta de una evidencia sustancial para ser considerados opciones terapéuticas absolutas. Estas modalidades deberán ser sometidas a ensayos clínicos para evaluar sus perfiles de seguridad, eficacia y de costo/beneficio.

Protocolos preventivos y conservadores, desarrollados a lo largo de éstos últimos años recomiendan el seguimiento periódico, con utilización de antisépticos locales y antibióticos sólo en caso de infección; en situaciones de exposición amplia con presencia de espículas óseas se recurrirá al desbridamiento óseo superficial y en etapas avanzadas, se elegirá la resección quirúrgica amplia, la cual deberá ser complementada con la reconstrucción inmediata más apropiada de acuerdo al caso, procurando brindar una mejor una mejor calidad de vida al paciente.

El presente trabajo destaca que hasta el momento no se tiene establecida la fisiopatología de la lesión, por tanto no se cuenta con un tratamiento efectivo para los casos instalados de osteonecrosis.

Es de suma importancia que el tratamiento de pacientes oncológicos se enfoque de manera multidisciplinaria.

REPUBLICA ARGENTINA



**PONTIFICIA
UNIVERSIDAD CATOLICA ARGENTINA
SANTA MARIA DE LOS BUENOS AIRES**

Facultad de Ciencias Médicas

Por cuanto

Lizeth I. Barrientos Ferrufino

PA N° 04305881

ha obtenido el

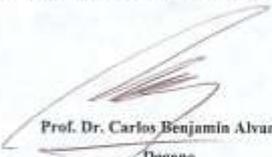
Premio “Guillermo A. Ries Centeno”

por su trabajo

“Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos”

Por ello, le expedimos la presente constancia.

En Buenos Aires, a los 2 días del mes de marzo e del Año del Señor de 2010.


Prof. Dr. Carlos Benjamín Álvarez
Decano

Bibliografía

1. *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Initial Discovery and subsequent development.* **Ruggiero, Salvatore L.** 2009, J Oral Maxillofac Surg, págs. 67:13-18.
2. *Bisphosphonates--role in cancer therapies.* **Bhoomi, Mehrotra.** 2009, J Oral Maxillofac Surg, págs. 67(5):19-26.
3. *Bisphosphonates: Mechanisms of Action.* **Rodan, Gideon A. y Feisch, Herbert A.** 1996, J. Clin. Invest, págs. 97(12):2692–2696.
4. *Bisphosphonates in osteoporosis.* **Fleisch, H.** 2003, Eur Spine J, págs. 12 (Suppl. 2) : S142–S146.
5. *Uncovering the Cause of “Phossy Jaw” Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files—Case Closed.* **Marx, Robert E.** 2008, J Oral Maxillofac Surg , págs. 66:2356-2363.
6. *Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update.* **M P Mínguez Serra, C S Llorca, F J Silvestre Donat.** 2008, Med Oral Patol Oral Cir Bucal., págs. 13(12):E755-60.
7. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.* **American Society for Bone and Mineral Research.** 2007, J Bone Miner Res, págs. 22(10):1479-91.
8. *Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice.* **Drake, MT, Clarke, BL y Khosla, S.** 2008, Mayo Clin Proc. , págs. 83(9):1032-45.
9. **Junquera, LM.** Diagnóstico, tratamiento y prevención de la Osteonecrosis por Bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). [En línea] 22 de mayo de 2008. [Citado el: 2009 de junio de 22.] <http://www.secom.org/common/viewBlob.aspx?ID=860>.
10. *Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma.* **Kyle, RA y Rajkumar, SV.** 23(1): 3–9, s.l. : Leukemia, 2009.
11. *Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients.* **Petrucci, MT, y otros.** 2007 , Haematologica, págs. 92(9):1289-90.
12. *American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma.* **American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel.** 2002, J Clin Oncol, págs. 20(17):3719-36.
13. *American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer.* **Hillner, Bruce E.** 2003, J Clin Oncol, págs. 21(21):4042-57.
14. *Bifosfonatos en Oncología.* **Khosravi, Shahi P y Díaz Muñoz de la Espada, V.** 2005, An Med Interna (Madrid), págs. 22: 544-547.
15. *Revisión: Bifosfonatos para el cáncer de próstata avanzado.* **Yuen KY, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason M.** 2008, La Biblioteca Cochrane Plus .
16. *Cancer-induced Hypercalcemia.* **F Lumachi, A Brunello, A Roma, U Basso.** 2009, Anticancer Res, págs. 29(5):1551-5.
17. *Alternative Indications for Bisphosphonate Therapy.* **Landesberg, Regina, y otros.** 2009, J Oral Maxillofac Surg, págs. 67:27-34.

18. *Paget's disease of bone: rheumatologic complications.* **Altman, RD.** 1999, Bone, págs. 24(5 Suppl):47S-48S .
19. *Paget disease of bone: therapeutic options.* **Silverman, SL.** 2008, J Clin Rheumatol, págs. 14(5):299-305.
20. *Complications of alpha-interferon therapy for aggressive central giant cell lesion of the maxilla.* **Goldman, KE, y otros.** 2006, Oral Surg Oral med oral Pathol Oral Radiol Endod, pág. 100:285.
21. *Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: A case-control study.* **Tse, LF, y otros.** 2008, Bone, pág. 42:68.
22. *Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta.* **Glorieux, FH, y otros.** 1998, N Engl J Med 339:947, pág. N Engl J Med 339:947.
23. *No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates.* **Malmgren, B, Astrom, E y Soderhall, S.** 2008, J Oral Pathol Med, pág. 37:196.
24. *Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: Long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment.* **Chapurlat, RD, y otros.** 2004, Bone, pág. 35:235.
25. *Skeletal aspects of Gaucher disease: A review.* **Wenstrup, RJ, y otros.** 2002, Br J Radiol, pág. 75:A2.
26. *Gaucher disease: Alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. .* **Wenstrup, RJ, y otros.** 2004, Blood, pág. 104:1253.
27. *Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis.* **Simm, PJ, Allen, RC y Zacharin, MR.** 2008, J Pediatr , pág. 152:571.
28. *Tratamiento de la litiasis renal con bifosfonatos.* **Arrabal Martin, Miguel et al.** 2007, Arch. Esp. Urol, págs. 60(7): 745-754.
29. *Bisphosphonate-associated adverse events.* **Papapetrou, PD.** 2009, Hormones (Athens), págs. 8(2):96-110.
30. *Bisphosphonates and ocular inflammation.* **Fraunfelder FW, Fraunfelder FT.** 2003, N Engl J Med, págs. 348: 1187-8.
31. *Use of Hyperbaric Oxygen in treatment of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws.* **Freiberger, John J.** 2009, J Oral Maxillofac Surg , págs. 67:96-106.
32. *Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates:a review of 63 cases.* **Ruggiero, S. L., Mehrotra, B. y Rosenberg, T. J. & Engroff,.** 2004, J. Oral Maxillofac. Surg. , págs. 62:527-34.
33. *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.* **Marx, Robert E., y otros.** 2005, J Oral Maxillofac Surg, págs. 63(11):1567-75.
34. *Reconstruction of Defects Caused by Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws.* **Marx, Robert E.** 2009, J Oral Maxillofac Surg, págs. 67:107-119,.
35. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of de jaws.* **Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.** 2007, J Oral Maxillofac Surg , pág. 65:369.
36. *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter to editor).* **Durie, BGM, y otros.** 2005, N Engl J Med, págs. 353: 99-100.
37. **Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting.** Package Insert Revisions re: Osteonecrosis of the jaw: Zometa (zoledronic acid) injection and Aredia (pamidronate

- disodium) injection. *FDA*. [En línea] Marzo de 2005.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2_02_10-Novartis-Zometa-App-9.pdf.
38. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws*. 2009, *J Oral Maxillofac Surg*, págs. 67:2-12.
39. *Intravenous Bisphosphonate Therapy and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws*. **Dodson, Thomas B.** 2009, *J Oral Maxillofac Surg*, págs. 67:44-52.
40. *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: A genome-wide single nucleotide polymorphism analysis*. **Sarasquete, ME, y otros.** 2008, *Blood*, pág. 112:2709.
41. *Bisphosphonates - What the Dentist Needs to know: Practical Considerations*. **Fantasia, John E.** 2009, *J Oral Maxillofac Surg*, págs. 67:53-60.
42. *The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So many Hypotheses, so few data*. **Allen, Matthew R. y Burr, David B.** 2009, *J Oral Maxillofac Surg*, págs. 67:61-70.
43. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal*. **Polizzoto, MN, Cousins, V y Schwarzer, AP.** 2005, *Br J Haematol*, págs. 132:114-7.
44. **Mombrú, Mariano.** *Osteomielitis y Osteonecrosis de los Maxilares*. s.l. : Universidad Católica Argentina Facultad de Postgrado en Ciencias de la Salud, 2007. Monografía.
45. *Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab*. **Estilo, CL, y otros.** 2000, *J Clin Oncol*, pág. 26:4037.
46. *Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases*. **Bagan, JV, y otros.** 2006, *Oral Oncol*, págs. 42(3):327-9.
47. *Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. **Marx, RE.** 2003, *J Oral Maxillofac Surg*, págs. 61:1115-8.
48. *Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws*. **Arce, Kevin, y otros.** 2009, *J Oral Maxillofac Surg*, págs. 67:75-84.
49. **Stockmann, P, y otros.** Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *SpringerLink*. [En línea] junio de 2009. [Citado el: 20 de julio de 2009.]
<http://www.springerlink.com/content/b7nu745310n781k8/fulltext.pdf?page=1>.
50. **Torres, V, y otros.** *Revista Venezolana de Investigación Odontológica. Bisphosphonates and Dental Implants: A Literature Review and Case Report*. [En línea] 2007. [Citado el: 28 de Julio de 2009.] http://www.investigacionodontologica.org.ve/2007/v7n2/v7n2_4.pdf.
51. *Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment*. **Marx, RE, Cillo, JE Jr y Ulloa, JJ.** 2007, *J Oral Maxillofac Surg*, págs. 65(12):2397-410.
52. *Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis*. **Agrillo, A, y otros.** 2007, *J Craniofac Surg*, págs. 18(5):1071-5.
53. *Hyperbaric oxygen treatment protocols for mandibular osteoradionecrosis*. **Wreford-Browne y Hampson, N.** 2003, *Undersea Hyperb Med*, págs. 30(3): 175-9.
54. **Chiapasco, Mateo y Romero, Eugenio.** *Rehabilitación Implantosoportada en Casos Complejos*. Venezuela : Amolca, 2006.

55. *Effect of olpadronate on peri-implant bone healing: an experimental study in rats.* **Sivak, MG, y otros.** 2006, Bone, pág. 38: S4.
56. *Bisphosphonates and dental implants.* **Flichy-Fernández, A. J., y otros.** 2009, Med Oral Patol Oral Cir Bucal, págs. 1;14 (7):E355-60.
57. *Patient selection for endosseous dental implants: oral and systemic considerations.* **Sugerman, PB y Barber, MT.** 2002, Int J Oral Maxillofac Implants , págs. 17: 191-201.
58. *Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy.* **Wang, J, Goodger, NM y Pogrel, MA.** 2003, J Oral Maxillofac Surg , págs. 61:1104-7.
59. *The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.* **Carlson, Erik R. y Basile, John D.** 2009, J Oral Maxillofac Surg , págs. 67:85-95.
60. *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.* **Black, DM, y otros.** 2006, JAMA, págs. 296(24):2927-38.
61. *Actualización en terapia con oxígeno hiperbárico.* **Maguiña, Ciro y Acosta, Joshi.** 2002, Folia Dermatológica Peruana, pág. 13:3.
62. *Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT).* **Vescovi, P, Manfredi, M y Merigo, E.** 2009, Lasers Med Sci, pág. 19.
63. *Ozone Therapy in Medicine and Dentistry.* **Nogales, CG, y otros.** 2008, J Contemp Dent Pract, págs. (9)4:075-084.
64. *Los bifosfonatos, nueva causa de osteonecrosis maxilar por fármacos: situación actual.* **Jiménez-Soriano, Y y Bagan, J.V.** 2005, Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal, págs. 10(2):E88-91.
65. *Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws.* **Woo, Sook-Bin, Hellstein, J.W. y Kalmar, J.R.** 2006, Annals, págs. 144(10): 753-761.